Vergleichende Untersuchungen zur Früherkennung der Gestose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von:
Gabriele Roswitha Katharina Limmer-Günther, geb. Limmer
aus Regensburg

Bonn 1980

Vergleichende Untersuchungen zur Früherkennung der Gestose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von:
Gabriele Roswitha Katharina Limmer-Günther, geb. Limmer
aus Regensburg

Bonn 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. H. Kaulhausen

2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. H. Ochs

Aus der Universitäts-Frauenklinik Bonn
Direktor: Prof. Dr. E.J. Plotz

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546506_0027

INHALT

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	LITERATURTEIL	2
2.1.	Blutdruck und Schwangerschaft	2
2.1.1.	Lagerungstest	2
2.1.2.	Der mittlere arterielle Druck	8
2.1.3.	Lagerungstest in Kombination mit mittlerem arteriellen Druck im zweiten Trimenon	9
2.1.4.	Der Angiotensin-Belastungstest	11
2.2.	Nierenfunktionsprüfungen in der Schwangerschaft	19
2.2.1.	Clearance-Untersuchungen	20
2.2.1.1.	Längsschnittuntersuchungen bei normaler Schwangerschaft	20
2.2.1.2.	Clearance-Untersuchungen in Abhängigkeit von der Lage	23
2.2.1.3.	Querschnittuntersuchungen in der normalen Schwangerschaft und bei Gestose	24
2.2.2.	Harnsäure	29
2.3.	Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	37
2.3.1.	Plasma-Renin-Aktivität	37
2.3.2.	Aldosteron	39
2.4.	Sexualhormone	41
2.5.	Sonstige Versuche zur Früherkennung der Gestose	43
2.5.1.	Desoxycytidylat-Desaminase im Serum	43
2.5.2.	Faktor-VIII-Depression	43
3.	MATERIAL UND METHODEN	45
3.1.	Patientenkollektiv	45
3.2.	Untersuchungen	46
3.3.	Laboruntersuchungen	47

ABKÜRZUNGEN

Cl_{In}	= Inulin-Clearance
Cl_{Krea}	= Kreatinin-Clearance
Cl_{PAH}	= PAH-Clearance
dCMP	= Desoxycytidylmonophosphat
et al.	= und andere
GFR	= Glomeruläre Filtrationsrate
HCG	= human chorionic gonadotropin
HPL	= human placental lactogen
MAD (MAP)	= Mittlerer arterieller Druck (engl. mean arterial pressure)
µg	= Mikrogramm
mg	= Milligramm
min	= Minute
ml	= Milliliter
mm Hg	= Millimeter Quecksilber
n	= Anzahl der Versuchspersonen bzw. Patientinnen
ng	= Nanogramm
PAH	= p-Aminohippursäure
pp	= post partum
Rh	= Rhesus-Faktor
RPF	= Renaler Plasmafluß
SGA	= small for gestation age
sec	= Sekunde

1. EINLEITUNG

In der angloamerikanischen und deutschen Literatur gibt es seit Beginn des 20. Jahrhunderts eine Fülle von Arbeiten, die sich mit der bisher noch ungeklärten Ätiologie der Gestose befassen. Demgegenüber steht die praktische Forderung nach einer weitgehenden Vermeidung von Komplikationen und Folgen dieser schwangerschaftsspezifischen Krankheit.

Daher wurde angestrebt, die Gestose in ihren Frühstadien zu erkennen und optimal zu behandeln, oder sogar schon vor Ausbruch der ersten Symptome gefährdete Schwangere einer gezielten Prophylaxe zuzuführen.

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, die mannigfachen Möglichkeiten zur Früherkennung der Gestose, wie sie in der Literatur beschrieben worden sind, einander gegenüberzustellen, gegeneinander abzuwägen und die Einschätzung der Brauchbarkeit der einzelnen Testverfahren durch eigene Versuchsergebnisse zu untermauern.

Im Ergebnis soll die Kombination von Tests bzw. von zu untersuchenden Parametern gefunden werden, die auf einfache, leicht praktikable Weise, bei allen Schwangeren in einem bestimmten Zeitraum der Schwangerschaft angewandt, die Schwangeren mit erhöhtem Gestose-Risiko herausfinden läßt, bevor die Symptome klinisch erfaßbar sind.

2. LITERATURTEIL

2.1. Blutdruck und Schwangerschaft

2.1.1. Lagerungstest

Da die Gestose mit einer Blutdruckerhöhung einhergeht, wurde schon früh versucht, die Labilität des Blutdrucks in Richtung Hypertonie durch einfache Tests festzustellen. Die zugrundeliegende Idee war, daß durch einen Stimulus der Blutdruck ansteigen sollte, und daß an der Höhe des Anstiegs dann die Labilität des Blutdrucks abgelesen werden könnte.

DIECKMANN et al. (1938)[32] führten den sogenannten "cold pressor test" durch; sie beriefen sich auf eine Studie von HINES & BROWN (1933),[51] die eine unterschiedliche Reaktion von Patientinnen mit Hypertension in der Familienanamnese und solchen ohne diese familiäre Belastung gefunden hatten.

Ähnliche Untersuchungen berichten sie von RANDALL et al. (1935)[80] sowie BRIGGS & OERTING (1937)[12], die ein großes Kollektiv von 233 Schwangeren durchtesteten.

DIECKMANN und Mitarbeiter führten den "cold pressor test" ein oder mehrmals an 400 Schwangeren durch, von denen sie 152 für die endgültige Auswertung auswählten. Die Versuchsanordnung sah vor, die Hand des entspannten Patienten in ca. 1-2°C kaltes Wasser einzutauchen und unmittelbar danach den Blutdruck zu messen; dabei lag die Blutdruckmanschette an dem Arm, der dem Kältereiz ausgesetzt wurde.

Die Ergebnisse wurden in drei Gruppen eingeteilt: in die Patientinnen mit systolischem Blutdruckanstieg um 0-19, 20-29 und über 30 mm Hg. Von den ersten beiden Gruppen - je 30 bzw. 32 Patientinnen - entwickelte je eine Frau eine EPH-Gestose. Bei der dritten Gruppe, die 90 Patientinnen umfaßte, verliefen 15 Schwangerschaften pathologisch. Dieser Test konnte sich zur Früherkennung der Gestose nicht allgemein durchsetzen.

Die hochgestellten Zahlen beziehen sich auf die Nummern der Arbeiten im Literaturverzeichnis.

Mehrere Autoren stellten die Lageabhängigkeit von Kreislaufgrößen fest (z.B. QUILLIGAN & TYLER (1959)[76], PRITCHARD et al. (1955)[75]). Änderungen im Blutdruckverhalten zwischen liegender und sitzender Haltung stellten MacGILLIVRAY et al. (1969)[63] bei 229 Primigravidae fest, ohne jedoch daraus Konsequenzen bezüglich des weiteren Verlaufs der Schwangerschaft zu ziehen.

Die Unterschiede im Blutdruckverhalten zwischen Rücken- und Seitenlage wurden zunächst aus Anlaß des sogenannten "Rückenlage-Schocksyndroms" studiert (vgl. HOWARD et al. (1953)[52], KERR (1965)[59], WRIGHT (1962)[114]); bei einigen Frauen waren unmittelbar vor dem Entbindungstermin Schocksymptome, u.a. auch Blutdruckabfall, beobachtet worden, wenn sie auf dem Rücken lagen. Dabei stellten TROWER & WALTERS (1968)[102] einen Blutdruckabfall regulär bei schwangeren Frauen fest, die von der Rückenlage in die Linksseitenlage oder in die Rechtsseitenlage gedreht wurden.

TROWER konnte bei seiner Kontrollgruppe von Nichtschwangeren einen Blutdruckabfall von 4-30 % systolisch und 7-30 % diastolisch zwischen Rückenlage und Linksseitenlage messen. Bei Schwangeren im ersten Trimenon kam es zu einem Blutdruckabfall von 4-25 % systolisch und 7-36 % diastolisch. Im zweiten Trimenon fand TROWER einen Blutdruckabfall von 4-30 % systolisch und 14-63 % diastolisch, während im letzten Trimenon die Ergebnisse nicht mehr einheitlich waren: 11 Versuchspersonen hatten einen systolischen und diastolischen Blutdruckabfall von 4-22 % bzw. 12-33 %; eine Person hatte einen Anstieg von 5 % systolisch und keine diastolische Blutdruckänderung von Rückenlage nach Linksseitenlage. TROWER nahm einen neuro-vaskulären Reflex als Ursache für die Blutdruckveränderungen an, weil der Blutdruckabfall sich unmittelbar nach der Lageänderung einstellte.

ESKES (1974)[37] führte an 17 Patientinnen Längsschnittuntersuchungen während der gesamten Schwangerschaft durch; der

Blutdruck wurde zunächst im Sitzen, dann in Rückenlage und zuletzt in Linksseitenlage gemessen. Der systolische und diastolische Blutdruck war bei allen Frauen in Linksseitenlage signifikant niedriger als im Sitzen und in Rückenlage. Der Unterschied zwischen Linksseitenlage und Rückenlage wurde mit 14,2 mm Hg systolisch und 18,8 mm Hg diastolisch im Mittel angegeben.

Bei allen Patientinnen fand sich eine Erhöhung des Blutdrucks nach der 26. Schwangerschaftswoche, wobei der diastolische Blutdruck keinen so großen Veränderungen unterworfen war wie der systolische. Auch EVANS beschäftigte sich nicht mit der pathologischen Schwangerschaft, sondern beschränkte sich auf die normale Schwangerschaft.

GANT et al.[42] waren 1974 die ersten, die die Lageabhängigkeit des Blutdruckes für die Gestose-Früherkennung einsetzten. Bei 40 normotonen Schwangeren zwischen der 28. und 32. Schwangerschaftswoche wurde der Blutdruck in Linksseitenlage in Abständen von je fünf Minuten gemessen, bis er sich auf einen konstanten Ruhewert eingependelt hatte. Dann rollte sich die Patientin auf den Rücken ("roll-over test"), und der Blutdruck wurde sofort und nach fünf Minuten gemessen. Der Test wurde als positiv angesehen, wenn die Differenz des diastolischen Blutdrucks zwischen Linksseitenlage und Rückenlage mindestens 20 mm Hg betrug.

Von 40 Frauen hatten 24 einen negativen Test, d.h. der Blutdruck stieg um weniger als 20 mm Hg an, meist um 10 mm Hg. Von diesen bekamen nur zwei Patientinnen eine Gestose, während 15 von den 16 Patientinnen mit einem Blutdruckanstieg über 20 mm Hg eine Gestose bekamen.

GUSDON et al. (1977)[46] überprüften die Ergebnisse von GANT und Mitarbeitern an 60 Erstgebärenden und 60 Mehrgebärenden zwischen der 28. und 32. Schwangerschaftswoche. Nur 20 Erstgebärende hatten einen Blutdruckanstieg um 20 mm Hg oder mehr; dieser positive Lagerungstest sagte jedoch nur in 50 % der

Fälle, d.h. bei 10 Patientinnen die Gestose voraus, die anderen Schwangerschaften verliefen komplikationslos. Bei 40 Frauen mit negativem Test trat nur in drei Fällen eine Gestose auf, d.h. der Test war nur in drei Fällen falsch-negativ. Bei den Mehrgebärenden waren 12 Tests positiv; drei von diesen Frauen entwickelten im weiteren Schwangerschaftsverlauf eine Gestose. Bei 48 Frauen mit unauffälligem Test trat in drei Fällen eine Gestose auf; d.h. der Test war bei drei Frauen falsch-negativ. GUSDON et al. folgerten daraus, daß nur der negative Lagerungstest eine zuverlässige Prognose erlaubt.

PHELAN und Mitarbeiter (1977)[72] führten den Test an 207 Nulliparae durch. Von den 153 Frauen mit negativem Test blieben 147 (96 %) im weiteren Schwangerschaftsverlauf normotensiv, sechs Frauen (4 %) bekamen eine Gestose. Von den 54 Patientinnen mit auffälligem Testverhalten blieben 33 Patientinnen unauffällig, während 21 eine Gestose bekamen. Sie konnten somit 78 % der Gestosen ihres Kollektivs vorhersagen.

PHELAN und Mitarbeiter setzten sich auch mit dem Problem der großen Anzahl von falsch-positiven Testergebnissen bei ihrem Kollektiv auseinander. Sie prüften die Frühgeburtshäufigkeit dieses Teilkollektivs unter der Arbeitshypothese, daß bei den Patientinnen mit falsch-positivem Testergebnis die frühzeitige Beendigung der Schwangerschaft die Entwicklung von Gestosesymptomen hätte verhindern können. Sie fanden jedoch, verglichen mit der allgemeinen Frühgeburtsrate von 83 auf 1000 Lebendgeburten, in diesem Teilkollektiv eine Rate von umgerechnet 60 Frühgeburten auf 1000; d.h. es war kein signifikanter Unterschied zwischen dem allgemeinen Durchschnitt und dem im Test auffälligen Kollektiv erkennbar.

Im gleichen Jahr wurde der Lagerungstest - in der anglo-amerikanischen Literatur als "roll-over test" bezeichnet - von MARSHALL & NEWMAN[64] an 100 Primigravidae zwischen der 28. und 32. Schwangerschaftswoche durchgeführt. Von diesen

Patientinnen zeigten 25 ein auffälliges Testverhalten. 13 dieser Frauen bekamen eine Gestose; acht hatten vorübergehend erhöhten Blutdruck während der Wehen, der nicht behandelt werden mußte; vier hatten keine Anzeichen eines Hochdrucks während der Schwangerschaft und Geburt. Bei 75 Frauen war das Testergebnis negativ; davon hatten 68 einen unauffälligen Schwangerschaftsverlauf; sieben hatten einen vorübergehenden Hochdruck während der Wehen. In keinem Fall entwickelte sich bei einer Patientin mit negativem Testergebnis eine Gestose. MARSHALL & NEWMAN faßten zusammen, daß 90 % der Frauen mit einem negativen Lagerungstest eine normale Schwangerschaft und 84 % der Frauen mit positivem Lagerungstest ein oder mehrere Gestose-Symptome aufwiesen.

KARBHARI et al. (1977)[56] führten den Lagerungstest an 178 Patientinnen nach der Methode von GANT und Mitarbeitern durch; zusätzlich prüften sie das Blutdruckverhalten im Sitzen. Sie fanden bei 149 Patientinnen ein negatives (84 %) und bei 29 ein positives (16 %) Testergebnis.

Von den 149 unauffälligen Patientinnen entwickelten 11 (7,4 %) eine Gestose, davon zehn eine leichte und eine Patientin eine schwere Verlaufsform, die bei einer protrahierten Geburt auftrat.

Die Frühgeburtenrate dieser Gruppe betrug 8,1 %, d.h. 12 Patientinnen; davon gehörten zehn der Gruppe mit normaler Schwangerschaft und zwei der Gruppe mit Gestose an.

Von den 29 Patientinnen mit auffälligem Testverhalten bekamen 27 eine Gestose (93,1 %) und zwei (6,9 %) blieben unauffällig. Die Frühgeburtenrate dieser Gruppe war 10,3 %.

THOMPSON & MUELLER-HEUBACH (1978)[101] beschäftigten sich mit der Fragestellung, ob die Häufigkeit der Gestosefälle verringert werden kann, wenn die Schwangeren mit positivem Testergebnis rechtzeitig behandelt werden.

Ihr Kollektiv umfaßte 62 Erstgebärende, deren Konzeptionstermin vor Vollendung des 20. Lebensjahres lag.

Den 28 Patientinnen mit positivem Testergebnis wurde eine kochsalzarme, eiweißreiche Diät und körperliche Schonung verordnet. Nur vier Frauen dieser Risikogruppe bekamen eine Gestose. Aus der Gruppe der Schwangeren mit unauffälligem Testergebnis wurden zwei Gestosefälle berichtet.

THOMPSON & MUELLER-HEUBACH vergleichen ihre Ergebnisse mit denen aller anderen Autoren, die den Lagerungstest durchführten und die im Test auffälligen Schwangeren nicht behandelt hatten. Von - bei allen Autoren zusammen - 144 auffälligen Frauen bekamen 94 (65 %) eine Gestose; bei ihrem Kollektiv von 28 positiven Tests nur vier (14 %).

Im gleichen Jahr führten OTTAVIANO & FEDI[69] den Lagerungstest bei 134 Patientinnen durch. Von den Testergebnissen waren 29 positiv und 105 negativ. 14 der 29 Schwangeren bekamen eine Gestose (48 %), während nur sechs der Schwangeren mit negativem Testergebnis an leichten Gestose-Symptomen erkrankten. Die Autoren sprechen dem negativen Lagerungstest eine größere Aussagekraft zu als dem positiven.

Einen modifizierten Lagerungstest führte PECK (1977)[71] an 131 gesunden Erstgebärenden zwischen der 28. und 31. Schwangerschaftswoche durch. Die Patientinnen wurden auf die linke Seite gelegt, der Blutdruck sofort gemessen; dann legten sie sich auf den Rücken und der Blutdruck wurde nach zwei Minuten erneut gemessen. Die Grenze zwischen unauffälligem und auffälligem Testverhalten des diastolischen Blutdrucks wurde auf 15 mm Hg Anstieg zwischen Linksseitenlage und Rückenlage festgelegt. Danach war bei 99 Frauen der Test unauffällig; von ihnen bekamen zwei Gestose-Symptome. Von den 32 Patientinnen, deren diastolischer Blutdruck um mehr als 15 mm Hg anstieg, bekamen 23 eine Gestose. Bei der Auswertung nach GANT, der die Grenze bei 20 mm Hg zieht, waren 25 Patientinnen auffällig; eine Gestose wurde bei 19 von ihnen festgestellt. 10 von 11 Patientinnen, deren Blutdruck um mehr als 25 mm Hg anstieg, bekamen eine Gestose.

PECK überprüfte die Aussagekraft seiner Abgrenzung zwischen auffälligem und unauffälligem Testverhalten, indem er die Grenze einmal bei 20 und einmal bei 25 mm Hg festlegte.

2.1.2. Der mittlere arterielle Druck

PAGE & CHRISTIANSON[70] setzten 1976 den mittleren arteriellen Druck im zweiten Trimenon - MAP-2 - in Beziehung zum weiteren Schwangerschaftsverlauf. Ihr Kollektiv umfaßte nahezu 15 000 Schwangere, bei denen der Blutdruck im zweiten Trimenon, wo er die niedrigsten Werte in der gesamten Schwangerschaft erreicht, gemessen und der mittlere arterielle Druck nach der Formel von BURTON $MAP = \frac{S+2D}{3}$ berechnet wurde.

Bei einer Einteilung der Schwangeren in zwei Gruppen mit einem mittleren arteriellen Druck über bzw. unter 85 mm Hg wurden in der Gruppe MAP-2 über 85 mm Hg mehr Totgeburten und intrauterine Wachstumsretardierungen festgestellt als in der anderen Gruppe.

Von allen Erstgebärenden bekamen 4 % eine Gestose, von den Mehrgebärenden 2,2 %, d.h. die Gestosehäufigkeit des Gesamtkollektivs lag bei 2,7 %.

Bei der Aufschlüsselung des Kollektivs nach dem MAP-2-Wert wurde bei 2 % der Schwangeren mit einem MAP-2-Wert unter 85 mm Hg eine Gestose festgestellt, wobei die Gestosemorbidität niedriger wurde, je kleiner der MAP-2-Wert war. In der Gruppe mit MAP-2-Werten über 85 mm Hg stieg die Gestosehäufigkeit an: in der Gruppe mit Werten von 85-89 mm Hg

lag sie bei 3,4 %, bei MAP-2-Werten von 90-94 mm Hg bei 5,6 % und bei MAP-2-Werten über 95 mm Hg bei 14,6 %.

Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß ein mittlerer arterieller Druck von mehr als 90 mm Hg im zweiten Trimenon eindeutig auf ein erhöhtes Gestoserisiko hinweist.

2.1.3. Lagerungstest in Kombination mit mittlerem arteriellen Druck im zweiten Trimenon

PHELAN[73] führte 1977 den Lagerungstest mehrmals bei 97 Erstgebärenden durch; bei diesen Patientinnen berechnete er auch den mittleren arteriellen Druck im zweiten Trimenon.

Bezüglich des Lagerungstests stellte er fest, daß die Ergebnisse bei den einzelnen Patientinnen nicht einheitlich waren: Nur zwei Patientinnen hatten durchweg reproduzierbare positive Testergebnisse, bei allen anderen waren die Ergebnisse wechselnd.

Schwangere mit zwei oder mehrfach positiven Testergebnissen oder mit einem Wert für den mittleren arteriellen Druck im zweiten Trimenon - MAP-2-Wert - über 85 mm Hg bekamen mit 45- bzw. 46prozentiger Sicherheit eine Gestose. Kombinierte man die beiden Parameter, so bekamen 88 % der Frauen, die sowohl ein positives Testergebnis im Lagerungstest als auch einen mittleren arteriellen Druck von mehr als 85 mm Hg aufwiesen, eine Gestose.

Auch ROBRECHT et al. (1979)[86] verglichen die Aussagekraft des Lagerungstests als Screening-Methode mit der des mittleren arteriellen Drucks im zweiten Trimenon.

Das Kollektiv belief sich auf 144 Erstgebärende und 131 Zweit- und Mehrgebärende. Von den 144 Erstgebärenden bekamen 26 im späteren Schwangerschaftsverlauf eine Gestose - der Lagerungstest war jedoch nur bei 13 von ihnen auffällig. Von den Mehrgebärenden bekamen 27 eine Gestose; davon wurden mittels des Lagerungstests 15 (= 56 %) frühzeitig erkannt. Bei 37 % der Erstgebärenden und bei 44 % der Mehrgebärenden war der Lagerungstest positiv, d.h. diese Schwangeren hätten demnach einer intensiven Überwachung bedurft.

ROBRECHT teilte sein Kollektiv bezüglich des mittleren arteriellen Drucks in zwei Gruppen ein: Patientinnen mit einem MAP-2-Wert über 85 mm Hg und mit einem MAP-2-Wert über 90 mm Hg.

Bei den 144 Erstgebärenden fanden sich 23 von 25 Patientinnen mit später auftretender Hypertonie in der Gruppe mit MAP-2-Werten über 85 mm Hg, 16 der Gestose-Patientinnen fanden sich in der Gruppe mit MAP-2-Werten über 90 mm Hg.

Demnach wären bei der ersten Gruppe, d.h. der Gruppe mit einem MAP-2-Wert über 85 mm Hg - 41 % als Risikopatientinnen einzustufen, bei der zweiten Gruppe 18 %.

Bei den Zweit- und Mehrgebärenden (n = 127) waren 24 von 26 Gestosefällen in der Gruppe mit MAP-2-Wert über 85 mm Hg bzw. 14 von 26 in der Gruppe mit MAP-2-Wert über 90 mm Hg. Hier wären 48 % bzw. 24 % des Gesamtkollektivs als Risikopatientinnen zu betrachten. ROBRECHT und seine Mitarbeiter schätzen die Aussagekraft des mittleren arteriellen Drucks im zweiten Trimenon höher ein als die Aussagekraft des Lagerungstests, da in ihrem Gesamtkollektiv 47 (= 92 %) von 53 Gestosen in der Gruppe mit MAP-2-Werten über 85 mm Hg waren, während durch den Lagerungstest nur 53 % der Gestosefälle frühzeitig erkannt wurden.

2.1.4. Der Angiotensin-Belastungstest

Ebenso wie bei den Versuchen, durch Stimuli wie kaltes Wasser oder Lageveränderungen eine Blutdrucklabilität früh zu erkennen, wurde schon in den 30er Jahren versucht, durch parenteral applizierte pressorisch wirksame Substanzen Blutdruckänderungen hervorzurufen, die eine Aussage über die Prognose bezüglich einer Entgleisung des Blutdrucks in der Schwangerschaft zulassen sollten.

Weder DIECKMANNs Pituitrin-Test (vgl. DIECKMANN et al., 1937[31]) noch ASSALIs "TEAC blood pressure floor test" (1952) (vgl. ASSALI & PRYSTOWSKY, 1950[4]; ASSALI et al., 1952[5]; vgl. auch ASSALI, 1972[6]) erlangten praktische Bedeutung. Aufbauend auf ihre Untersuchungen 1952 berichteten RAAB et al. 1956[78] und 1957[79] über einen Infusionstest mit Noradrenalin. Sie verglichen bei 100 normalen Schwangeren einerseits und 50 Schwangeren mit Ödemen, 24 mit Proteinurie und 17 mit späterer Hypertension andererseits die Blutdruckreaktion nach Infusion von 0,3 µg Noradrenalin pro Kilogramm und pro Minute mit dem Ruheblutdruck; ihr Kontrollkollektiv umfaßte 260 nichtschwangere Versuchspersonen. Sie benutzten dazu 1 ml Noradrenalin (Levophed^{R}) auf 250 ml 5prozentige Glucose und berechneten die nach dem Körpergewicht benötigte Tropfenzahl vor Testbeginn nach folgender Formel

$$\frac{3 \times \text{Anzahl der Tropfen auf 10 ml} \times \text{KG (kg)}}{400}$$

Die Infusion lief 5 Minuten; nach jeder Minute wurde der Blutdruck gemessen. Der Mittelwert der fünf Messungen während der Infusion wurde mit dem Ausgangsblutdruck verglichen.

Während der diastolische Blutdruckanstieg bei allen Teilkollektiven einschließlich der Nichtschwangeren in etwa gleich war, zeigte der systolische Blutdruck einen signifikant höheren Anstieg - etwa um das Doppelte - bei allen Schwangeren, die zum Zeitpunkt des Tests bereits Gestose-

Symptome hatten oder diese im Verlauf der Schwangerschaft später noch zeigten. Keine der im Test unauffälligen Schwangeren bekam eine schwere Gestose mit Eklampsie.

RAAB schlug vor, den Test ab der 30. Schwangerschaftswoche generell bei allen Schwangeren durchzuführen, wobei der systolische Blutdruckanstieg zur Prognose des weiteren Schwangerschaftsverlaufs ausgewertet werden sollte.

ABDUL-KARIM & ASSALI (1961)[1] benutzten als erste Angiotensin als pressorisch wirksame Testsubstanz bei 29 Schwangeren, von denen 12 im letzten Trimenon und post partum, 13 zu verschiedenen Zeitpunkten der Schwangerschaft getestet wurden. Als Kontrollkollektiv dienten vier nichtschwangere Versuchspersonen. Der Ausgangsblutdruck wurde in Rückenlage innerhalb von 10 Minuten in je zweiminutigem Abstand ermittelt. Dann wurden 5 ng Angiotensin in 0,5 ml isotonischer Kochsalzlösung schnell i.v. injiziert; Blutdruck und Puls wurden während der ersten fünf Minuten in halbminutigem Abstand, während der zweiten fünf Minuten in einminutigem Abstand gemessen. Als Blutdruckreaktion auf Angiotensin wurde der Mittelwert der beiden höchsten Meßergebnisse nach Injektion des Medikamentes definiert. ABDUL-KARIM & ASSALI stellten fest, daß dieser Blutdruckanstieg 30 sec nach Injektion begann und nach zwei bis drei Minuten sein Maximum erreichte. Die Anstiegshöhe und Dauer waren in der Schwangerschaft geringer als bei Nichtschwangeren. Der Test wurde nicht im Hinblick auf eine Gestose-Früherkennung ausgewertet.

KAPLAN & SILAH[54] führten 1964 einen Angiotensin-Infusionstest zur Differentialdiagnose der renovaskulären Hypertension durch. Sie infundierten eine Angiotensin-Lösung in steigender Tropfenzahl und ermittelten die Dosis, die den diastolischen Blutdruck um 20 mm Hg gegenüber dem Ausgangswert ansteigen ließ. Die pressorisch wirksame Dosis wurde in ng/kg.min angegeben. In einer weiteren Studie im gleichen Jahr (1964b)[55] kamen die Autoren zu dem Schluß - nachdem sich die Ergebnisse

der ersten Versuchsreihe im wesentlichen bestätigt hatten - daß die Empfindlichkeit infundiertem Angiotensin gegenüber in umgekehrt proportionalem Verhältnis zum endogenen Angiotensin steht.

JOHNSTON & JOSÉ forschten (1963)[53] mittels des Angiotensin-Belastungstests nach den Gründen für das Ausbleiben eines systemischen Hochdrucks bei sekundärem Hyperaldosteronismus. Ihr Kollektiv mit pathologischem Hyperaldosteronismus zeigte eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Angiotensin als das Vergleichskollektiv ohne sekundären Hyperaldosteronismus - eine Unterscheidung, die sich mit Noradrenalin nicht treffen ließ.

Nach vergleichenden Studien an schwangeren und nichtschwangeren Versuchspersonen mit Angiotensin II (vgl. CHESLEY, 1963[21]) verglichen CHESLEY et al. 1965[26] die pressorische Wirkung von Angiotensin und Noradrenalin bei zehn Nichtschwangeren und sieben Schwangeren zwischen der 30. und 40. Schwangerschaftswoche. Die Frauen bekamen 30 mg Natriumphenobarbital eine halbe Stunde vor Versuchsbeginn. Die Schwangeren nahmen die Linksseitenlage ein. Blutdruck und Puls wurden kontinuierlich blutig in der rechten Arteria femoralis gemessen. Nach einer Stabilisierungsphase von einer halben Stunde wurde durch einen zuvor gelegten venösen Zugang zunächst Angiotensin II in steigender Dosis (0,005; 0,01; 0,02; 0,04 ng/kg), danach Noradrenalin in steigender Dosis (0,0125; 0,025; 0,05 und 0,1 ng/kg) appliziert. Der mittlere Ruheblutdruck war bei beiden Gruppen gleich. Der mittlere arterielle Druck (MAD) betrug 95 mm Hg bei den Nichtschwangeren und 93 mm Hg bei den Schwangeren. In beiden Gruppen lag der Beginn der pressorischen Wirkung 15-16 sec nach Einbringen der Substanzen. Bei Angiotensin II kehrte der Ruheblutdruck bei allen Versuchspersonen nach 3,2 - 3,9 min zurück; bei Noradrenalin war die Dauer der Blutdruckwirkung bei Nichtschwangeren kürzer als bei Schwangeren.

Noradrenalin rief bei beiden Kollektiven die gleiche Blutdruckerhöhung hervor; sowohl der MAD als auch die Streubreite der Blutdruckerhöhungen waren gleich. Angiotensin II rief eine geringere Blutdrucksteigerung bei den sieben schwangeren Versuchspersonen als bei den zehn Nichtschwangeren hervor. Für den gleichen Blutdruckanstieg war bei den Schwangeren 2,3mal so viel Angiotensin II nötig als bei den Nichtschwangeren.

CHESLEY et al. begründeten die erniedrigte Gefäßansprechbarkeit gegenüber Angiotensin II in der Schwangerschaft mit dem sekundären Hyperaldosteronismus und der erhöhten endogenen Angiotensin-II-Konzentration in der Schwangerschaft. Eine andere Erklärung für diese Unempfindlichkeit Schwangerer fanden SCHWARZ & RETZKE (1971)[89] in dem erniedrigten Herz-Minutenvolumen nach Angiotensin-II-Infusion als Reaktion des Kreislaufs auf die Erhöhung des totalen peripheren Widerstandes durch die pressorisch wirksame Substanz.

TALLEDO et al.[98] führten 1966 den Angiotensin-Infusionstest an gesunden Schwangeren, Gestose-Patientinnen, Frauen nach der Entbindung und gesunden Nichtschwangeren durch. Ihre Versuchsanordnung entsprach in etwa der von CHESLEY et al. (1965)[26]; sie maßen den Blutdruck jedoch auskultatorisch, wobei das Verschwinden der Korotkoff-Geräusche als diastolischer Blutdruckwert angesehen wurde. Bei Steigerungen der Dosis in fünfminutigem Abstand wurde der Blutdruck jede Minute gemessen; als Ergebnis setzten sie den Mittelwert aus allen Messungen ausgenommen der ersten zwei Minuten fest.

Bei den 15 normotonen Schwangeren zwischen der 18. und 40. Schwangerschaftswoche benötigten sie eine 2,2fach höhere Pressordosis Angiotensin II ausgedrückt in ng/kg.min als bei den 10 Gestose-Patientinnen und der Kontrollgruppe von Nichtschwangeren sowie der Wöchnerinnen. Ihre Ergebnisse wurden im gleichen Jahr von CHESLEY (1966)[27] bestätigt, der jedoch einräumte, daß die Testergebnisse nicht substantiell genug seien, um hypertensive von echten Gestose-Fällen zu unterscheiden.

TALLEDO et al.[99] führten 1968 bei einem kleinen Kollektiv (n = 13) von schwangeren Risikopatientinnen einen Angiotensin-Belastungstest sowie einen Noradrenalin-Belastungstest im dritten Trimenon durch. Ihre sieben Gestose-Patientinnen reagierten empfindlicher auf Angiotensin und Noradrenalin als die vier Patientinnen mit unkompliziertem, essentiellem Hochdruck und die zwei Patientinnen mit Pyelonephritis.

Eine systematische Studie über den Verlauf der Resistenz gegenüber Angiotensin II in der Schwangerschaft liegt seit 1973 von GANT et al.[41] vor. Sie beschäftigten sich mit der Frage, ob eine höhere Angiotensin-Empfindlichkeit bei Gestose-Patientinnen schon vor dem Auftreten von Symptomen regelmäßig festgestellt werden könne. Ihr Kollektiv umfaßte 192 Patientinnen im Alter zwischen 13 und 17 Jahren, von denen 120 im weiteren Schwangerschaftsverlauf normotensiv blieben, während 72 einen Hochdruck entwickelten, und zehn normale Nichtschwangere als Kontrolle. Die Versuchspersonen waren zu 79 % Afroamerikanerinnen und zu 21 % kaukasischen Ursprungs. Die Tests wurden vom frühestmöglichen Zeitpunkt an in 14tägigen Abständen durchgeführt. Der Blutdruck wurde indirekt gemessen, wobei das erste (systolisch) und fünfte (diastolisch) Geräusch registriert wurden.

In Linksseitenlage wurde der Ruheblutdruck gewöhnlich nach etwa 25-30 Minuten erreicht. Durch einen vorher gelegten venösen Zugang wurde eine Infusion mit 1 µg Angiotensin II/ml in fünfprozentiger Glucose-Lösung mit in jeweils fünfminutigem Abstand gesteigerter Tropfenzahl appliziert, bis eine Steigerung des diastolischen Blutdrucks um 20 mm Hg erreicht war. Nach Rückgang auf den Ruheblutdruck wurde die pressorisch wirksame Dosis noch einmal infundiert, um die Reproduzierbarkeit des erfolgten Blutdruckanstiegs zu überprüfen.

Der Mittelwert des Kontrollkollektivs nichtschwangerer Frauen für die Dosis, die eine Blutdrucksteigerung von 20 mm Hg hervorruft, betrug 7,35 $\pm$ 0,67 ng/kg·min und entsprach somit in etwa den von KAPLAN & SILAH gefundenen Werten. Bei den

Schwangeren, die im weiteren Schwangerschaftsverlauf normotensiv blieben, wurden bereits in der 7. - 10. Schwangerschaftswoche 8,64 ± 0,76 ng/kg·min benötigt, um die gleiche Steigerung hervorzurufen. Die Resistenz gegenüber Angiotensin II stieg bis zur 28. Schwangerschaftswoche an, wo die Dosis 14,9 ± 1,1 ng/kg·min betrug. Bis zur 30. Schwangerschaftswoche blieb die Pressordosis 13,5 - 15,0 ng/kg·min und fiel nach der 30. Schwangerschaftswoche geringfügig aber stetig ab, bis sie in der 38. Schwangerschaftswoche bei 10,7 ± 0,71 ng/kg·min lag.

Die 72 Patientinnen, die im weiteren Verlauf der Schwangerschaft hypertensiv wurden, entwickelten ebenfalls eine Angiotensin-II-Resistenz, die zwischen der 15. - 18. Schwangerschaftswoche 12,9 ± 1,1 ng/kg·min betrug. Danach fiel die benötigte Angiotensin-II-Dosis jedoch kontinuierlich ab, wobei der Unterschied zu den normalen Schwangeren ab der 22. Schwangerschaftswoche deutlich, zwischen der 23. - 26. Schwangerschaftswoche signifikant wurde und sich danach noch vergrößerte. Ab der 29. - 30. Schwangerschaftswoche unterschritt die Pressordosis den für die Nichtschwangeren gefundenen Wert. Die ersten drei Patientinnen wurden in der 35. Schwangerschaftswoche hypertensiv; in der 39. - 40. Schwangerschaftswoche waren alle aus dem Gestose-Kollektiv hypertensiv geworden. In keinem Fall war die Hypertonie der erhöhten Angiotensin-Empfindlichkeit vorausgegangen. Auch Ödeme und Proteinurie wurden zu diesem Zeitpunkt noch nicht gefunden, während abnorme Gewichtszunahme und Ödeme sowohl im normalen als auch im Gestose-Kollektiv in der Spätschwangerschaft auftraten.

In einer zweiten Arbeit nutzten GANT et al. (1974)[42] die aus seiner Längsschnittuntersuchung gewonnenen Erkenntnisse aus und entwickelten daraus einen Test zur Früherkennung der Gestose. Sie führten den oben beschriebenen Angiotensin-Belastungstest und den Lagerungstest (s.o.) an 50 Schwangeren zwischen der 28. und 32. Schwangerschaftswoche durch und

kamen zu einer ausgezeichneten Korrelation zwischen beiden Tests, die ihnen beide zur Vorhersage einer Gestose in der Spätschwangerschaft und zum Ausschluß einer solchen Erkrankung geeignet erschienen.

Zu anderen Ergenissen mit dem Angiotensin-Belastungstest kamen MORRIS et al. (1978)[67]. Sie führten den Test an 26 14-20jährigen Primigravidae zwischen der 29. und 32. Schwangerschaftswoche wöchentlich durch. Zwei Frauen wurden in der 35. bzw. 36. Schwangerschaftswoche entbunden, drei Frauen hatten eine leichte Gestose.

Der Ruheblutdruck, der mittels eines kontinuierlichen Ultraschall-Doppler-Verfahrens (Modell 1216 Roche Arteriesonde automat RR Recorder) gemessen wurde, wurde aus 2 x 30 Minuten Linksseitenlage mit einer fünfminutigen Unterbrechung in Rückenlage gemittelt. Dabei waren MORRIS und Mitarbeiter wie schon CHESLEY 1966[27] zu dem Ergebnis gekommen, daß der diastolische Blutdruck starken Schwankungen unterworfen sei, besonders unter der Infusion von Angiotensin II. Der diastolische Blutdruckanstieg um 20 mm Hg wurde von ihnen bei 14 Patientinnen mindestens einmal bei einer Angiotensin-Pressordosis unter 8 ng/kg·min beobachtet. Da ein einmaliges Erreichen des Anstiegs um 20 mm Hg bereits als positive "pressor response" galt, und nur eine Patientin aus diesem Teilkollektiv eine Gestose entwickelte, kam er zu einer Rate falsch-positiver Ergebnisse von 93 %. Von den anderen 12 Patientinnen, die bei über 8 ng/kg·min den erforderlichen Blutdruckanstieg zeigten, bekamen zwei eine Gestose. MORRIS et al. bildeten 57 Testpaare, d.h. sie verglichen die Ansprechbarkeit auf Angiotensin II von einer Woche zur anderen und kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen: in 30 % der Tests wurden abwechselnd weniger und mehr als 8 ng/kg·min zur definierten Blutdruckreaktion gebraucht. Bei Vergleich von je drei aufeinanderfolgenden Wochen wurde in 34 % eine Diskordanz festgestellt. Bei 15 Patientinnen wurden die Ergebnisse eines ganzen Monats verglichen (je vier Tests); davon verhielten sich 47 % (sieben Patientinnen) diskordant.

Beide Patientinnen mit Frühgeburten waren in der Gruppe mit Blutdruckanstieg um 20 mm Hg bei weniger als 8 ng/kg·min Angiotensin II.

Bei vier Patientinnen wurde selbst bei Applikation von mehr als 15 ng/kg·min Angiotensin II kein definierbarer Blutdruckanstieg gemessen. Von diesen Versuchspersonen bekam eine eine Gestose.

2.2. Nierenfunktionsprüfungen in der Schwangerschaft

Schon zu Beginn dieses Jahrhunderts wurde während der Schwangerschaft die Niere im Hinblick auf schwangerschaftsspezifische Veränderungen und auf Gestose-Diagnostik untersucht. Dabei sind besonders Nierenfunktionsprüfungen, namentlich Clearance-Bestimmungen, von Bedeutung, da die Nierenpunktion zur Diagnose der histologischen Veränderungen zunächst zwar als Methode empfohlen, wegen der hohen Komplikationsrate und damit der Gefährdung der Patientin als Mittel der Routine-Diagnostik jedoch bald verlassen wurde.

Die Clearance-Bestimmungen wurden unter mehreren Gesichtspunkten durchgeführt: Eine Reihe von Autoren führte Längsschnittuntersuchungen durch, um herauszufinden, wie sich der renale Plasmafluß (RPF) und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) im Verlauf der Schwangerschaft ändern, und daraus Normalbereiche für die einzelnen Schwangerschaftswochen abzuleiten. Andere Autoren bestimmten die Clearance bei bereits an Gestose oder Hypertonie erkrankten Frauen, um zu untersuchen, inwieweit die klinischen Symptome wie Ödeme und Proteinurie durch Veränderungen des RPF und der GFR verursacht worden waren; gleichzeitig sollten sich prognostische Hinweise auf den weiteren Verlauf der Schwangerschaft ergeben.

Auch die Bestimmung der Harnsäure im Serum sowie die Harnsäure-Clearance waren dazu verwandt worden, die Ätiologie der Gestose aufzuklären und im Einzelfall eine Prognose für den weiteren Schwangerschaftsverlauf zu finden.

Bedingt durch die unterschiedlichen Anliegen und Fragestellungen der einzelnen Autoren wurden verschiedene Zeiträume der Schwangerschaft als entscheidende Bezugspunkte für den diagnostischen Wert der Untersuchungen angesehen.

Da sich die vorliegende Arbeit mit der Frage der Gestose-Früherkennung beschäftigt, soll zunächst hauptsächlich das Untersuchungsmaterial berücksichtigt werden, das zu einem Zeitpunkt der Schwangerschaft erstellt wurde, als noch keine Gestose-Symptome aufgetreten waren.

2.2.1. Clearance-Untersuchungen

2.2.1.1. Längsschnittuntersuchungen bei normaler Schwangerschaft

Die ersten Hinweise auf schwangerschaftsspezifische Clearance-Veränderungen finden sich bei BUCHT & WERKÖ (1953)[16] und BONSNES & LANGE (1950)[10], jedoch führten diese Autoren keine Längsschnittuntersuchungen durch. WELSH et al.[113] (vgl. BUTTERMANN (1958)[18], S. 464-465) verglichen den RPF und die GFR in der ersten Hälfte der Schwangerschaft und post partum und kamen bei der GFR in der 12. - 14. Schwangerschaftswoche zu einem durchschnittlichen Ergebnis von 124 ml/min gegenüber 116 ml/min nach der Entbindung; entsprechend wurde der RPF mit 631 ml/min gegenüber 525 ml/min angegeben.

BRANDSTETTER & SCHÜLLER (1956)[11] stellten hingegen im ersten Drittel der Schwangerschaft keine wesentlichen Unterschiede gegenüber Nichtschwangeren fest, fanden jedoch im letzten Schwangerschaftsdrittel eine signifikante Erhöhung des RPF und der GFR, die sich jedoch bis zum 10. Tag post partum wieder normalisierte.

1958 führte DE ALVAREZ[3] Clearance-Untersuchungen an neun gesunden Schwangeren und 14 gesunden nichtschwangeren Vergleichspersonen durch. Die GFR wurde über die Inulin-Clearance und der RPF über die PAH-Clearance bestimmt. Bis zur siebten Schwangerschaftswoche stellte DE ALVAREZ - im Gegensatz zu anderen Autoren - im Mittel einen Anstieg der GFR bis 167 ml/min fest. Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft sank die GFR ab und erreichte zwischen der 22. und 39. Schwangerschaftswoche Werte unter 100 ml/min, d.h. hier unterschritt die GFR Schwangerer die für normale Nichtschwangere bestimmten Werte signifikant. In den letzten Tagen vor der Geburt bzw. bis zu sechs Tagen danach fand sich wiederum ein Anstieg auf relativ erhöhte Werte; danach kam

es zu einem Einpendeln auf den bei nichtschwangeren Kontrollpersonen ermittelten Normalwert. Der RPF stieg nach DE ALVAREZ zu Beginn der Schwangerschaft um ca. 60 % seines Ausgangswertes an und fiel dann parallel zur GFR ab; etwa in der 18. Schwangerschaftswoche unterschritt er die Werte bei gesunden Nichtschwangeren und stieg kurz vor der Entbindung wieder an. Eine Erklärung für dieses von anderen Autoren abweichende Ergebnis wurde nicht gegeben.

Ebenfalls 1958 untersuchten SIMS & KRANTZ[91] kontinuierlich während der ganzen Schwangerschaft bei 12 Versuchspersonen Inulin-, PAH- und Kreatinin-Clearance; sie kamen zu dem Ergebnis, daß zwar die Schwangeren in den einzelnen Untersuchungsergebnissen jeweils von den für Nichtschwangere gefundenen Werten abwichen, jedoch nicht alle Schwangeren in der gleichen Weise und in dem gleichen Maße, so daß die Schwankungsbreite der einzelnen Untersuchungsergebnisse groß ist.

Im einzelnen erhielten sie folgende Ergebnisse [Maßeinheit: ml/min]:

	18.SSW	26.SSW	31.SSW	35.SSW	39.SSW
Cl_{In}	150	150	148	160	148
Cl_{Krea}	165	165	155	150	140
Cl_{PAH}	780	750	720	750	600

Zusammenfassend stellten SIMS & KRANTZ eine Zunahme des RPF um 25 % gegenüber der Kontrollgruppe Nichtschwangerer fest, welche während des ersten und zweiten Trimenons bestehen blieb, dann jedoch im letzten Trimenon auf die Normalwerte absank. Die GFR stieg um etwa 50 % gegenüber den Kontrollwerten an, fiel jedoch erst nach der Entbindung auf für Nichtschwangerer ermittelte Werte ab.

Im gleichen Jahr führten DIGNAM & ASSALI (1958)[34] an neun normalen Schwangeren je drei Clearance-Bestimmungen durch;

dabei wurden die Inulin- und PAH-Clearance bestimmt. Die Autoren fanden einen parallelen Anstieg von RPF und GFR im ersten und zweiten Trimenon, der nach einem nochmaligen geringfügigen Anstieg im dritten Trimenon sein Maximum erreichte und post partum wieder abfiel.

FRIEDBERG[39] bestätigte 1961 durch seine Clearance-Untersuchungen an 12 normalen Schwangeren teilweise die Ergebnisse von SIMS & KRANTZ (1958)[91] sowie von BUTTERMANN (1958)[18]. Er stellte ebenfalls bereits zu Beginn der Schwangerschaft eine deutliche Erhöhung von Inulin- und PAH-Clearance um ca. 10 % fest; seiner Ansicht nach erreichten sowohl RPF als auch GFR ein Maximum zwischen der 26. und 32. Schwangerschaftswoche, wobei die Werte im Durchschnitt um 30 % über den Werten gesunder Nichtschwangerer lagen; von der 32. - 39. Woche sanken die Inulin- und PAH-Clearance-Werte deutlicher als bei den eben genannten Autoren ab, nämlich auf Werte, die unter denen der Kontrollgruppe Nichtschwangerer lagen, und pendelten sich im Wochenbett wieder auf Normalwerte ein. Sowohl SIMS (1968)[92] als auch FRIEDBERG (1970)[40] konnten ihre Ergebnisse im Rahmen einer anderen Untersuchung noch einmal bestätigen.

An einem größeren Kollektiv, nämlich an 72 gesunden Schwangeren führte BUTTERMANN 1958[18] Untersuchungen zur PAH-, Inulin- und Kreatinin-Clearance durch; er kam dabei zu folgenden Ergebnissen [Maßeinheit: ml/min]:

	6.-16.SSW	18.-28.SSW	30.-40.SSW	PP
n	11	23	26	12
GFR	148 ± 32	141 ± 23	132 ± 25	143 ± 24
RPF	856 ± 236	655 ± 157	647 ± 140	638 ± 138

Die Kontrollgruppe Nichtschwangerer wies eine Inulin-Clearance von 121 ± 17 ml/min und eine PAH-Clearance von 624 ± 98 ml/min auf.

2.2.1.2. Clearance-Untersuchungen in Abhängigkeit von der Lage

Alle bisher genannten Autoren führten die Clearance-Untersuchungen, soweit sie dies in der Versuchsanordnung erwähnten, in Rückenlage durch. Einige Autoren forschten eingehend nach den Gründen für den Abfall von RPF und GFR im letzten Trimenon und stellten die These auf, daß der vergrößerte Uterus eine Verminderung der Nierendurchblutung und der GFR hervorriefe. Während SIMS & KRANTZ (1958)[91] keine Lageabhängigkeit der Inulin- und PAH-Clearance feststellen konnten, kamen CHESLEY & SLOAN 1964[23] (vgl. auch CHESLEY et al., 1964[24]) bei der Untersuchung von zehn Schwangeren im letzten Trimenon zu folgenden Ergebnissen:

	Urinvolumen [ml/min]	Cl_{PAH} [ml/min]	Cl_{Inulin} [ml/min]	Na^+ [mMol/24 h]	K^+ [mMol/24 h]
Seite	3,3	751	166	239	49
Rücken	1,4	610	130	105	49

Diese Ergebnisse wurden von DUNLOP (1976)[36] in Frage gestellt, der 18 gesunde Schwangere in der 36. Schwangerschaftswoche in Seitenlage, Rückenlage und stehend untersuchte. Er benutzte die Inulin-Clearance zur Bestimmung der GFR und die PAH-Clearance zur Bestimmung des RPF. DUNLOP bestätigte zwar, daß sowohl GFR als auch RPF in der Schwangerschaft wesentlich höher liegen als bei denselben Personen nach der Entbindung. Er sprach sich jedoch gegen einen Einfluß der Lage auf die Clearance aus. Er stellte fest, daß beide Größen im Verlauf der Inulin- und PAH-Infusion abnahmen, unabhängig von der Reihenfolge der eingenommenen Positionen. Er stellte dieses Phänomen sowohl bei seinen Untersuchungen in der 36. Schwangerschaftswoche als auch bei den Untersuchungen nach der Entbindung fest. Er zitierte ebenfalls eine unveröffentlichte Kontrolluntersuchung, bei der in drei Sammelperioden in je einer Lage jeweils abfallende

Clearance-Werte festgestellt wurden. Zudem führte DUNLOP im Gegensatz zu seinen Voruntersuchern die Clearance-Untersuchungen an einem einzigen Vormittag durch, so daß Schwankungen von Tag zu Tag vermieden wurden.

Die von ihm ermittelten Urinflußraten waren wesentlich höher als die seiner Voruntersucher; er folgerte daraus, daß eine größere Urinmenge genauere Berechnungen ermöglicht und seine Ergebnisse glaubwürdiger macht.

Da der Nierenarteriendruck in Rückenlage möglicherweise erniedrigt ist, räumte DUNLOP ein, daß bei hypertensiven Schwangeren - die er im Gegensatz zu anderen Untersuchern zu seiner Studie nicht zuließ - ein mangelnder Kompensationsmechanismus eine Angleichung der Nierenfunktion an die Lage der Schwangeren verhindert und so bei dieser Gruppe von Schwangeren lageabhängige Clearance-Schwankungen hervorruft.

2.2.1.3. Querschnittuntersuchungen in der normalen Spätschwangerschaft und bei Gestose

Vergleichende Untersuchungen in normaler und pathologischer Schwangerschaft wurden meist im letzten Trimenon durchgeführt. Die Autoren, die sich mit Clearance-Untersuchungen bei Gestose befaßten, haben die Werte nach Auftreten der Gestose-Symptome gemessen und mit einer gesunden Kontrollgruppe unmittelbar vor der Entbindung verglichen.

Ein Teil der Autoren, wie z.B. BUCHT & WERKÖ (1953)[16] und BERMANN (1974)[8] trugen dem Umstand Rechnung, daß im Verlauf der normalen Schwangerschaft die Clearance erhöht ist; BUCHT & WERKÖ kamen bei der Untersuchung von Patientinnen mit

Gestosen zwischen der 26. - 44. Schwangerschaftswoche zu dem Ergebnis, daß, gemessen an gesunden Vergleichspersonen in der entsprechenden Schwangerschaftswoche die GFR bis zu 50 % niedriger ist.

Die große Streubreite des RPF - bei BUCHT & WERKÖ 161-866 ml/min - wurde mit dem unterschiedlichen Grad der Nierenbeteiligung bei Gestose erklärt. Auch BERMANN wies darauf hin, daß normale Werte der Kreatinin-Clearance in der Schwangerschaft schon Hinweise auf Funktionsstörungen der Niere geben könnten.

Die anderen Autoren sprachen ausschließlich von Spätgestosen und dem Verhältnis ihrer Clearance-Werte zu Normalwerten. Dabei wurden die Gestosen in verschiedene Grade eingeteilt; die leichteste Form wurde als "Hydrops gravidarum" bezeichnet, es folgten "leichte Gestose","Präeklampsie" und "Eklampsie". BRANDSTETTER & SCHÜLLER (1956)[11], BUTTERMANN (1958)[18] und FRIEDBERG (1961)[39] fanden für Präeklampsie und Eklampsie auch gegenüber Nichtschwangeren stark verminderte Werte, wobei die GFR stärker vermindert war als der RPF, d.h. die Filtrationsfraktion war erniedrigt.

Besonders niedrige Clearance-Werte fand BUTTERMANN bei "Hydrops gravidarum", einer monosymptomatischen Gestose, und bei leichter Gestose, wenn diese über einen längeren Zeitraum anhielt. Er stellte fest, daß bei diesen Schwangeren die Normalwerte für Nichtschwangere erst spät nach der Entbindung oder überhaupt nicht mehr erreicht wurden.

BUTTERMANNs Untersuchungen, die sich auf 80 Schwangere mit unterschiedlichen Formen und Schweregraden von Gestose bezogen (16 Patientinnen mit Hydrops gravidarum, 24 mit Nephropathie, 33 mit Gestose und 7 mit Eklampsie) führten zu dem Ergebnis, daß die Clearance-Bestimmung zur Diagnose von Spätschäden nach rezidivierenden Pyelitiden und nach Gestose geeignet erscheint, jedoch keine Aussage über den Schweregrad der Gestose erlaubt.

DE ALVAREZ (1950)[2] untersuchte bei 30 Patientinnen mit diagnostisch gesicherter Gestose die GFR und den RPF. Die Schwangeren wurden nach ihrer klinischen Symptomatik in drei Gruppen eingeteilt, wobei neun Patientinnen eine "leichte präeklamptische Gestose", 13 eine "schwere präeklamptische Gestose" und acht eine "essentielle hypertensive Gestose" aufwiesen.

Die GFR wurde durch die Mannitol- und Inulin-Clearance bestimmt, deren Mittelwert mit 102,3 ml/min für die ganze Gruppe angegeben wurde. Zusätzlich teilte DE ALVAREZ die Ergebnisse, deren Bereich zwischen 20 und 200 ml/min lag, in drei Gruppen ein:

1.) 16 Patientinnen (54 %) mit erniedrigter GFR (Mittelwert: 72 ml/min)
2.) 5 Patientinnen (16 %) mit erhöhter GFR (Mittelwert: 164 ml/min)
3.) 9 Patientinnen (30 %) mit normaler GFR (Mittelwert: 111 ml/min)

Bei getrennter Betrachtung jeder der drei Gruppen mit unterschiedlicher klinischer Symptomatik fand DE ALVAREZ in jeder Gruppe eine Mehrheit von Patientinnen mit erniedrigter GFR; der Mittelwert der beiden schwangerschaftsbedingten Gestose-Gruppen lag jeweils im unteren Normalbereich.

Die Werte für den RPF, der durch die PAH-Clearance bestimmt wurde, wurden nach einem ähnlichen Prinzip wie die GFR in hohe, normale und niedrige Werte eingeteilt. Im Gegensatz zu den von DE ALVAREZ zitierten Voruntersuchern (KARIHER & GEORGE, 1943[57]; DILL et al., 1942[35]), die bei Gestose-Patientinnen PAH-Clearance-Werte im Normalbereich, d.h. zwischen 491,6 und 696,4 ml/min fanden, waren bei seinem Kollektiv 15 Patientinnen (50 %) mit niedrigem RPF (Mittelwert: 357 ml/min), sechs Patientinnen (20 %) mit hohem RPF (Mittelwert: 839 ml/min) und neun Patientinnen (30 %) mit normalem RPF (Mittelwert 597 ml/min).

Bei der Klassifikation der Patientinnen nach dem klinischen Bild fand DE ALVAREZ bei allen einzelnen Gruppen der Gestosefälle einen erniedrigten RPF. Alle oben genannten Autoren führten ihre Untersuchungen an hospitalisierten Patientinnen durch. Ihr Hauptinteresse galt vergleichenden pathophysiologischen Studien, die zu einer Klärung der Ätiologie der Gestose führen sollten.

EVANS befaßte sich 1955[37] mit einer anderen Fragestellung; seine Untersuchungen sollten auf eine Früherkennung und eine befriedigende Auswertung des Schweregrades und der Prognose der Gestose abzielen. Er kritisierte die Uneinheitlichkeit der Methoden bei der Inulin-Clearance zwischen den einzelnen Arbeitsgruppen, wie z.B. unterschiedliches Vorgehen bei der Katheteruringewinnung, d.h. mit oder ohne Blasenspülung, Sammelperioden von unterschiedlicher Dauer, unterschiedlich langes Dursten vor der Untersuchung; dies alles ließe kaum einen Vergleich der einzelnen Kollektive zu; kleine Sammelfehler fielen wegen der kurzen Dauer der Sammelperioden stark ins Gewicht.

Aus diesem Grunde und wegen der ambulanten Durchführbarkeit entschloß sich EVANS zur Kreatinin-Clearance für seine Versuchspersonen.

Sein Kollektiv wurde in drei Gruppen eingeteilt:

1. normale Schwangere als Kontrollgruppe;
2. Schwangere mit Bluthochdruck, Diabetes mellitus, chronischen Nierenkrankheiten, Blasenmolen oder Gestose und Eklampsie in der Anamnese;
3. normale Schwangere, die später eine Gestose bzw. Eklampsie hatten.

In der normalen Kontrollgruppe, die 107 Bestimmungen an 32 Patientinnen umfaßte, waren 80 % der Ergebnisse über der Norm für Nichtschwangere. Auffällig war die große Streubreite, von der 8. - 40. Schwangerschaftswoche zwischen 100 und 180 % der Mittelwerte für Nichtschwangere; erst kurz vor der Entbindung konzentrierten sich die Einzeler-

gebnisse in zunehmendem Maße wieder um den Normalwert, den alle Versuchspersonen ca. eine Woche post partum erreichten. Bei den einzelnen Personen war im Schwangerschaftsverlauf keine einheitliche Zu- oder Abnahme der Clearance zu verzeichnen, sondern es wurde eine starke individuelle Fluktuation beobachtet; einheitlich bei allen war lediglich ein steilerer oder flacheren Abfall der Kurve gegen Nichtschwangeren-Werte, beginnend ca. vier Wochen vor der Entbindung.

Die zweite Gruppe von Probandinnen umfaßte neun Patientinnen mit essentieller Hypertonie, drei mit Diabetes mellitus, zwei mit chronischer Nierenkrankheit, neun mit anamnestisch gesicherter Gestose und Eklampsie, eine mit Blasenmole; insgesamt wurden 128 Kreatinin-Clearance-Untersuchungen vor der Entbindung und 32 post partum durchgeführt.

Sechs Patientinnen mit essentieller Hypertonie und acht mit vorhergehender Gestose und Eklampsie hatten normale Clearance-Verläufe, die restlichen Patientinnen hatten einen mehr oder weniger pathologischen Schwangerschaftsverlauf mit entsprechenden Clearance-Werten.

Die dritte Gruppe umfaßte zehn Patientinnen mit Präeklampsie und drei mit Eklampsie, bei denen insgesamt 36 Untersuchungen vor und 34 nach der Entbindung durchgeführt wurden.

Von den präeklamptischen Patientinnen hatten lediglich sechs eine leichte Gestose mit wenig ausgeprägten Symptomen. Bei diesen war die Kreatinin-Clearance vor und nach der Entbindung im Normalbereich. Bei den übrigen vier Patientinnen dieser Gruppe sowie bei den drei eklamptischen Patientinnen, die schwere Gestose-Symptome aufwiesen, war auch eine starke Reduktion der Kreatinin-Clearance zu verzeichnen, die nach der 36. Schwangerschaftswoche begann und teilweise noch nach der Entbindung anhielt. Es war keine genaue Korrelation zwischen der Proteinurie und der Kreatinin-Clearance sowie den übrigen Gestose-Symptomen festzustellen. EVANS kam durch seine Untersuchung zu dem Ergebnis, daß die Clearance eine Aussage über die Nierenfunktion in der Schwangerschaft und besonders über Folgeschäden der Gestose zuläßt.

2.2.2. Harnsäure

Eine besondere Bedeutung für Diagnose und Prognose der Gestose wurde der Harnsäurekonzentration im Serum bzw. der Harnsäure-Clearance zugesprochen. Dabei traten je nach Autor unterschiedliche Fragestellungen in den Vordergrund, deren Spektrum von der exakten Diagnose der Gestoseform und dem Maß der Nierenbeteiligung über eine Gestosefrüherkennung bis hin zur Prognose des fetalen Risikos bei bereits bestehender Gestose reichte.

Um eine Differentialdiagnose der einzelnen Gestose-Formen bemühten sich bereits 1934 STANDER & CADDEN[94], die 148 Fälle von Spätgestosen untersuchten und die Harnsäure als Maß für den Schweregrad der Gestose und der Leberschädigung werteten. Dabei machten sie drei Mechanismen für die erhöhte Harnsäurekonzentration im Serum verantwortlich: die erhöhte Produktion, die erniedrigte renale Ausscheidung und den verminderten Abbau von Harnsäure in der Leber. Die erniedrigte renale Ausscheidung wurde 1943 von SCHAFFER et al.[87] näher untersucht, die herausfanden, daß bei präeklamptischen Patientinnen die Harnsäure-Clearance um 31 % niedriger war als bei Normalpersonen; die Harnsäure im Serum lag bei demselben Kollektiv um 75 % über der mittleren Norm. Diese Verminderung der Harnsäure-Clearance war nach Meinung dieser Autoren der erniedrigten GFR zuzuschreiben, die bei dem Kollektiv um 20 % gegenüber der Norm vermindert war. Die Frage nach der Pathogenese der erhöhten Harnsäurekonzentration im Serum wurde von CHESLEY & WILLIAMS (1945)[19] wieder aufgegriffen, die vergleichende Messungen der Harnsäure-, Inulin- und Harnstoff-Clearance an zehn normalen Schwangeren vor der Entbindung und acht präeklamptischen sowie zwei eklamptischen Schwangeren durchführten; die Bestimmungen wurden post partum wiederholt. Für sein Normalkollektiv fand CHESLEY sowohl ante als auch post partum Werte im Bereich Nichtschwangerer für alle drei Clearance-Untersuchungen. Die Gestose-Patientinnen zeigten 25 % erniedrigte Inulin- und Harnstoff-Clearances, jedoch eine

Reduktion der Harnsäure-Clearance auf 50 % der Norm. Durch Betrachtung des Harnsäure/Inulin-Quotienten kamen CHESLEY & WILLIAMS zu dem Schluß, daß bei Eklampsie und Präeklampsie die Erhöhung der Harnsäurekonzentration im Serum durch eine erhöhte tubuläre Rückresorption dieses Stoffes bedingt ist.

Damit widerlegten sie die Theorie von STANDER & CADDEN (1934)[94], daß die Erhöhung der Harnsäurekonzentration im Serum bei Präeklampsie und Eklampsie in erster Linie durch eine gestörte Leberfunktion bedingt ist. CHESLEY & WILLIAMS (1945)[19] waren somit in der Lage, durch Harnsäure-Clearance-Bestimmungen einen Harnsäureanstieg im Serum vorherzusagen. Sie schlossen daraus, daß, wenn eine erhöhte Harnsäurekonzentration im Serum ein Maß für den Schweregrad der Gestose ist, die Harnsäure-Clearance eine Methode der Gestose-Früherkennung sein könnte.

In einer erweiterten vergleichenden Studie von Inulin-, Harnstoff- und Harnsäure-Clearance an 290 Patientinnen ging es CHESLEY (1950)[20] um die Festigung seiner pathophysiologischen These über den Mechanismus der Harnsäureerhöhung im Serum bei Präeklampsie und Eklampsie sowie um eine Differentialdiagnose zwischen "Pfropfgestosen" bei Hypertonie, Nierenerkrankungen und der "echten" Gestose ohne Vorerkrankung.

Bei seinem normalen Vergleichskollektiv von Schwangeren zwischen der 8. und 40. Schwangerschaftswoche kam CHESLEY zu erhöhten Harnsäure- und Harnstoff-Clearance-Werten während der gesamten Schwangerschaftsdauer, bis auf die Zeit unmittelbar vor der Entbindung, wie es auch andere Untersucher anhand von Inulin-, Kreatinin- und PAH-Clearance gezeigt hatten. Ebenfalls normale Werte fand er bei 33 Patientinnen mit unkompliziertem Hochdruck und Gestose in der Schwangerschaft. Bei beiden Gruppen zusammen waren nur zehn Patientinnen (= 8,5 %) mit Harnsäure-Clearance-Werten unter 70 % der Norm. Bei drei nierenkranken Schwangeren waren sowohl die Harnsäure- als auch die Harnstoff-Clearance erniedrigt.

Bei den 113 Patientinnen mit Präeklampsie war der Mittelwert der Harnsäure-Clearance 52 %, wobei nur 16 Patientinnen (= 14,2 %)

eine Harnsäure-Clearance über 70 % hatten; die Werte schwankten zwischen 15 und 185 %, der äußerst hohe Wert von 185 % war vier Wochen vor der Diagnose der Präeklampsie gemessen worden. Die Harnstoff-Clearance war bei echter Gestose weniger (95 %) reduziert als die Harnsäure-Clearance, ein Ergebnis, zu dem auch BONSNES & STANDER (1946) gekommen waren.

Der Grad der Verminderung der Harnsäure-Clearance stand in keinem Verhältnis zu dem Schweregrad der Gestose, wie er sich am systolischen und diastolischen Blutdruck, der Gewichtszunahme oder dem Maß der Proteinurie manifestierte. Bei Therapie blieb die Harnsäure-Clearance erniedrigt, selbst wenn die klinischen Symptome sich gebessert hatten oder verschwunden waren; sie fiel sogar noch weiter ab und erholte sich erst post partum wieder.

In 45 Fällen, bei denen die definitive Diagnose "Gestose" nicht gestellt werden konnte, lag der Mittelwert der Harnsäure-Clearance bei 82 % bei einer Schwankungsbreite von 35 - 165 %.

Die Abgrenzung der gesicherten Gestose gegen die normale Schwangerschaft und die Schwangerschaft bei unkompliziertem Hochdruck gelingt mit der Methode der Harnsäure-Clearance mit einer Treffsicherheit von 90 %.

Bei Hypertonie in der Schwangerschaft und normaler Harnsäure-Clearance mit später folgender schwerer Gestose (sieben Fälle) lag bei drei Personen ein Abfall der Harnsäure-Clearance vor dem Erscheinen der klinischen Symptomatik, bei einem Fall danach, in drei Fällen gleichzeitig vor. Bei sieben normotensiven Schwangeren, die später eine Gestose bekamen, hatten vier eine normale Harnsäure-Clearance vier bzw. sechs Wochen vor Auftreten der klinischen Symptome, davon war bei einer Patientin ein signifikanter Abfall 14 Tage vor Auftreten der klinischen Symptomatik festzustellen. CHESLEY kam zu dem Ergebnis, daß seine Methode der vergleichenden Harnsäure- und Harnstoff-Clearance zur Differentialdiagnose der einzelnen Gestoseformen brauchbar ist, jedoch fand er keine Korrelation zwischen der Schwere der Gestose und dem Abfall der Harnsäure-Clearance.

Die pathophysiologische Erklärung für den Anstieg der Harnsäure im Serum sah er (bei Betrachtung dieses Kollektivs) genauso wie 1945 in der erhöhten tubulären Rückresorption dieser Substanz.

Dieser Erklärungsversuch wurde 1953 von SEITCHIK[90] bestätigt, jedoch 1956 von HAYASHI[48] widerlegt, der zunächst annahm, die Harnsäure-Erhöhung sei durch verminderte glomeruläre Filtration hervorgerufen. Derselbe Autor stellte ein Jahr später (HAYASHI, 1957[49]) eine von allen Voruntersuchern völlig abweichende Theorie auf: durch Gabe von Probenecid erreichte er bei präeklamptischen Patientinnen einen starken Anstieg der Harnsäure-Exkretion und damit einen Abfall des Harnsäure-Spiegels im Blut, der jedoch keine Besserung der klinischen Symptome mit sich brachte. Er kam zu dem Schluß, daß die Hyperurikämie eher die Folge des gestörten Metabolismus bei Gestose sei und nicht als Ursache angesehen werden könne. Seine Beobachtungen wurden von CZARCZKES 1958[29] bestätigt, der zudem bei seinen Versuchen mit Probenecid-Gaben herausfand, daß nach Absetzen des Uricosuricums die Harnsäure-Konzentration im Serum bei seinen Gestose-Patientinnen nach zwei bis drei Tagen sich wieder auf das alte erhöhte Niveau einpendelte.

Die Frage, ob die erhöhte Harnsäure-Konzentration im Serum Ursache oder Folge der Gestose sein könnte, sowie die Problematik der Differentialdiagnose und weiteren Prognose der einzelnen Gestose-Formen wurde 1963 von McFARLANE[66] wieder aufgegriffen, nachdem eine Reihe von Autoren (SIMS & KRANTZ, 1958[91]; DIECKMANN, 1935[30]; PRABHAVATI, 1957[74]; LANCET & FISCHER, 1956[60]) ebenfalls eine Erhöhung der Harnsäure im Serum während Präeklampsie und Eklampsie festgestellt hatten.

Dabei war von ZIELINSKI (1954)[115] eine Harnsäure-Konzentration von mehr als 6 mg/dl als Hinweis auf eine drohende Eklampsie bei bestehender leichter Gestose-Symptomatik gewertet worden.

LANCET & FISHER (1956)[60] legten sich zwar nicht auf einen bestimmten Harnsäure-Wert fest, fanden jedoch bei ihren Harnsäure-Bestimmungen bei 469 an Gestose erkrankten Schwangeren eine

Korrelation zwischen der Schwere der Gestose und der Höhe des Harnsäure-Spiegels. Bei Therapieversuchen konnte der Erfolg unmittelbar am Absinken der Harnsäure-Konzentration abgelesen werden.

In Verbindung mit der von diesem Autorenteam gleichzeitig bestimmten Harnstoff-Konzentration im Serum war bei bereits bestehendem erhöhtem Blutdruck auch eine Differentialdiagnose zwischen essentieller Hypertonie und Gestose möglich: Erhöhte Harnsäure und normaler Harnstoff wies demnach auf eine "echte" Gestose hin, während die Diagnose "essentielle Hypertonie" bei Harnsäure und Harnstoff im Normalbereich gestellt werden konnte. Lagen beide Parameter oberhalb des Normbereichs, mußte ein Nierenschaden angenommen werden.

McFARLANEs Untersuchung stützte sich auf ein Kollektiv von 420 Patientinnen, und zwar 65 gesunde Schwangere als Kontrollgruppe, 88 Patientinnen mit essentieller Hypertonie, 12 mit chronischer Nephritis, 244 Frauen mit Präeklampsie, d.h. 120 leichte und 124 schwere Gestosen und 11 Eklampsien.

Für jede Gruppe wurden getrennte statistische Daten ermittelt; das Verteilungsmuster für das Normalkollektiv und für die Patientinnen mit essentiellem Hochdruck war ähnlich; 85 % (78) der Patientinnen hatten eine Harnsäure-Konzentration unter 4,2 mg/dl bei einer Streubreite der beiden Gruppen von 1,5 - 6 mg/dl; die Mittelwerte waren 3,8 bzw. 3,64 mg/dl.

Bei den 244 Gestose-Fällen hatten nur acht eine Harnsäure-Konzentration zwischen 2 - 4 mg/dl; bei den leichteren Fällen war sie nur geringfügig erhöht, d.h. 74 % lagen zwischen 4 und 5,5 mg/dl bei einem Durchschnitt von 5,05 mg/dl; die schwereren Fälle hatten insgesamt eine größere Streubreite von 2,7 bis 9,6 mg/dl mit einem Durchschnitt von 6,33 mg/dl. Nur 34 % lagen zwischen 4 und 5,05 mg/dl. Bei den Fällen mit chronischer Nephritis war ebenfalls eine große Streubreite festzustellen. Die 11 Fälle von Eklampsie lagen zwischen 6,5 und 14 mg/dl, wobei zu bemerken ist, daß die Harnsäure-Konzentra-

tion nach eklamptischen Anfällen gemessen wurde, wo sie nach Meinung mehrerer Autoren durch die Muskelanspannung ansteigt.

Zur Klärung der Frage, ob die Harnsäure-Konzentration Auskunft über den Schweregrad der Gestose geben kann, wurden von 135 Patientinnen, die innerhalb von zwei Wochen nach der Harnsäure-Bestimmung entbunden hatten, die Plazenten untersucht, mit der Fragestellung: a) Plazentainfarkte; b) Größe der Plazenta im Verhältnis zum Gestationsalter und der Kindsgröße. Dabei ergaben sich bei den 135 Plazenten von Müttern mit Gestose 67 normale und 68 infarzierte oder sehr kleine Plazenten; 83 % der Fälle mit normal aussehenden Plazenten und 35 % der Patientinnen mit pathologischen Plazentabefunden hatten Harnsäure-Konzentrationen unter 5,5 mg/dl. McFARLANE schloß aus dieser Überschneidung der Ergebnisse, daß die Harnsäure-Konzentration nicht zur Prognose des Zustandes der Plazenta herangezogen werden kann.

Ebenso wurde versucht, eine Korrelation zwischen "fetal distress" und der Serumharnsäure herzustellen; es konnte jedoch keine Beziehung aufgezeigt werden.

Bei Ausschluß aller Fehlerquellen kann nach Meinung McFARLANEs aus den Ergebnissen folgendes zur Differentialdiagnose der Gestose-Formen geschlossen werden: Eine Harnsäure-Konzentration von weniger als 4 mg/dl bei bestehendem Bluthochdruck deutet auf eine essentielle Hypertonie hin; zwischen 4 und 4,5 mg/dl wird eine Gestose wahrscheinlich, jedoch nicht bewiesen; über 4,5 mg/dl besteht ein deutlicher Hinweis auf Gestose; der Schweregrad der Krankheit steht in engem Zusammenhang mit dem Anstieg der Harnsäure-Konzentration. Eine Harnsäure-Konzentration über 7 mg/dl ist meist mit Plazentainsuffizienz verbunden; diese kann jedoch bei niedrigem Harnsäure-Spiegel nicht ausgeschlossen werden. Alle diese Ergebnisse sind an Betrachtungen des Durchschnittes der einzelnen Gruppen orientiert. Eine Vorhersage im Einzelfall ist daraus nicht möglich. Die Frage nach der Prognose des Foeten bei Gestose durch Bestimmung der Harnsäure im Serum wurde durch REDMAN

(1976)[81] wieder aufgegriffen, der bei 332 Schwangeren mit Hochdruck Harnsäure-Untersuchungen durchführte.

Die Vorhersagbarkeit des foetalen Risikos liegt am günstigsten zwischen der 24. und 32. Schwangerschaftswoche. Dabei bedeutet vor der 32. Schwangerschaftswoche eine Harnsäure-Konzentration im Serum von über 4 mg/dl erhöhtes fetales Risiko, d.h. Zunahme der Totgeburtenfrequenz und postpartalen Mortalität; nach der 32. Schwangerschaftswoche liegt die Grenze bei 6 mg/dl.

In einer neueren Arbeit, bei der es hauptsächlich um gerinnungsphysiologische Untersuchungen als Gestose-Früherkennung geht, ging REDMAN (1977)[82] noch einmal auf das zeitliche Erscheinen der Hyperuricämie ein und betonte, daß sie im Vergleich zur Faktor-VIII-Reduktion ein wesentlich später auftretendes Indiz für eine Präeklampsie darstellt.

Die neueste vorliegende Arbeit über die Harnsäure als Methode der Gestose-Früherkennung stammt von RIEDEL (1978)[84], der 30 Patientinnen mit normaler Schwangerschaft einer Gruppe von 93 Patientinnen mit Gestose gegenüberstellte. Er führte Harnsäure-Bestimmungen vom frühestmöglichen Zeitpunkt an in vierwöchigen Abständen, während der Geburt und fünf Tage post partum durch, beim Gestose-Kollektiv ab der 24. Schwangerschaftswoche in 14tägigen Abständen.

Die Gestose-Patientinnen wurden nach dem Gestose-Index der Organisation Gestose, über den GOECKE & SCHWABE (1965)[43] und RIPPMANN (1972)[84a] berichteten, in leicht, mittel und schwer eingeteilt; danach hatten 58 Patientinnen eine leichte, 15 eine mittelschwere und 20 eine schwere Gestose; darunter waren neun Fälle von drohender Eklampsie und fünf mit Eklampsie. RIEDEL schlüsselte seine Ergebnisse zunächst nach normaler Schwangerschaft und Gestose auf und fand bei normaler Schwangerschaft einen Anstieg der Harnsäure ab der 36. Schwangerschaftswoche; bei seinem Gestose-Kollektiv lagen die Harnsäure-Werte bereits in der 16. Schwangerschaftswoche signifikant über

denen des Normalkollektivs, stiegen ab der 28. Schwangerschaftswoche weiter an und erreichten ihren Höchstwert zum Zeitpunkt der Entbindung. Post partum unterschieden sich die beiden Kollektive nicht mehr signifikant voneinander.

Bei der getrennten Betrachtung der Patientinnen mit leichter, mittelschwerer und schwerer Gestose fand RIEDEL eine vom Schweregrad der Gestose abhängige Zunahme der Harnsäure; die Mittelwerte der Patientinnen mit mittelschwerer und schwerer Gestose liegen bereits ab der 20. Schwangerschaftswoche im pathologischen Bereich.

Die perinatale Mortalität lag bei den leichten und mittelschweren Fällen niedrig (je eine Totgeburt bzw. Abort), bei den schweren Gestosen lag sie bei 30 %, d.h. ein Abort in der 38. Schwangerschaftswoche und ein Kind von 1440 g Geburtsgewicht, das innerhalb von drei Tagen nach Schnittentbindung verstarb.

RIEDEL kam zu dem Ergebnis, daß beim Auftreten von Hochdruck und Erhöhung der Harnsäure in der Schwangerschaft mit Sicherheit das Vorliegen einer Gestose diagnostiziert und ein erhöhtes fetales Risiko angenommen werden muß. Er empfahl, sofort bei Auftreten von Gestose-Symptomen die Harnsäure im Serum zu bestimmen, um weiteren Komplikationen für Mutter und Feten vorbeugen zu können.

2.3. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

2.3.1. Plasma-Renin-Aktivität

Eine Vielzahl von Untersuchern beschäftigte sich mit den Veränderungen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems in der Schwangerschaft.

Die Plasma-Renin-Aktivität wurde von allen Autoren, z.B. von BROWN et al. (1963)[14], ROBERTSON et al. (1971)[85], WEIR et al. (1970)[110], SKINNER et al. (1972)[93], als in der Schwangerschaft erhöht gegenüber außerhalb der Schwangerschaft angegeben.

Im Gegensatz zur Plasma-Renin-Konzentration, die relativ großen Schwankungen unterliegt, verhält sich die Plasma-Renin-Aktivität während der gesamten Schwangerschaft einheitlich (SKINNER et al., 1972[93]), d.h. nach BURROW & FERRIS (1975)[17] steigt die Plasma-Renin-Aktivität bis zum Ende des zweiten Trimenons an und sinkt eine Woche post partum wieder auf Normalwerte ab. Bei an Gestose erkrankten Schwangeren wurden insgesamt niedrigere Plasma-Renin-Werte gefunden, z.B. von HELMER & JUDSON (1967)[50], BROWN et al. (1966)[15], TALLEDO et al. (1968)[99], TAPIA et al. (1972)[100], WEIR et al. (1973)[111].

GORDON et al. (1969)[44] prüften aufgrund dieser Erkenntnis die Brauchbarkeit der Bestimmung der Plasma-Renin-Aktivität zur Gestose-Früherkennung.

Sie untersuchten 58 gesunde Schwangere zwischen der 13. und 27. Schwangerschaftswoche mit der Fragestellung, ob ein späterer pathologischer Schwangerschaftsverlauf durch veränderte Plasma-Renin-Aktivität-Werte zum Untersuchungszeitpunkt hätte vorausgesagt werden können. Die Plasma-Renin-Aktivität wurde vor und nach einer Woche mit salzarmer Diät und Applikation von Thiazid-Diuretika gemessen. Bei den zehn Frauen, die später eine Gestose bekamen, war die Plasma-Renin-Aktivität zwischen der 13. und 27. Schwangerschaftswoche höher als bei den Frauen, die eine unauffällige Schwangerschaft hatten.

Acht Patientinnen der Gestose-Gruppe und 35 gesunde Schwangere erhielten eine Woche salzarme Diät; nach dieser Zeit waren die Werte der Gestose-Gruppe ebenfalls höher als die der unauffälligen Patientinnen. Die Unterschiede zeigten sich jedoch noch prägnanter als vor der Diät und Thiazid-Applikation. Salzarme Diät und Thiazide sind ein zusätzlicher Stimulus für den Renin-Anstieg; in diesem Fall erlangte er bei den Gestose-Patientinnen größere Bedeutung als bei den Normalschwangeren.

GORDON et al. postulierten als Mechanismus eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems vor Einsetzen der Gestose-Symptomatik; nach Manifestation der Erkrankung lagen die Werte unter denen für gesunde Schwangere.

Zu einem ähnlichen Ergebnis, d.h. zur Feststellung höherer Plasma-Renin-Aktivität-Werte bei Gestose-Patientinnen, waren SCHMIDT & ROSENTHAL (1971)[88] gekommen, die die Plasma-Renin-Aktivität bei 50 normotensiven und sieben hypertonen Schwangeren gemessen hatten.

In einer zweiten Studie (1973)[45] überprüften GORDON et al. ihre Ergebnisse durch Untersuchungen an 56 Frauen. Sie bestimmten die Plasma-Renin-Aktivität in der Mitte der Schwangerschaft und in der 36. Schwangerschaftswoche. Bei 15 dieser Versuchspersonen trat später eine Gestose auf, die anderen blieben unauffällig im weiteren Schwangerschaftsverlauf. Die Plasma-Renin-Aktivität wies bei allen Schwangeren deutliche Unterschiede zwischen der ersten Messung um die 20. Schwangerschaftswoche und der letzten in der 36. Schwangerschaftswoche auf.

Es gab keinen eindeutigen Unterschied zwischen den Werten von Schwangeren mit unauffälligem Schwangerschaftsverlauf und solchen, die eine Gestose bekamen. Diesen von ihren früheren (1969)[44] Ergebnissen abweichenden Befund überprüften GORDON et al. anhand der Konzentration von Angiotensin II im Plasma bei 66 anderen Schwangeren zwischen der 6. und 40. Schwangerschaftswoche.

Auch hier unterschieden sich die Werte des unauffälligen Kollektivs nicht von denen der Frauen, die später Gestose-Symptome hatten.

Bei 35 Erstgebärenden stellten SYMONDS et al. (1975)[96] kurz vor der Entbindung eine positive Korrelation zwischen dem diastolischen Blutdruck zur Zeit der Blutentnahme und der Konzentration von Angiotensin II im Plasma fest. Bei Patientinnen mit Hochdruck fanden sie eine negative Korrelation zwischen der Plasma-Renin-Aktivität und Angiotensin II, d.h. je höher in einer Blutprobe Angiotensin II war, desto niedriger war die Plasma-Renin-Aktivität. Sie schlossen daraus, daß bei hypertensiven Schwangeren die Hemmung der renalen Renin-Freisetzung und der Renin-Aktivität durch erhöhte Angiotensin-II-Konzentrationen im Plasma zustandekommt. Diese Theorie konnten SYMONDS et al. (1976)[97] durch weitere Untersuchungen untermauern.

2.3.2. Aldosteron

Als erster befaßte sich STARK 1966[95] mit der Bestimmung von Aldosteron im Plasma bei normalen und bei an Gestose erkrankten Frauen.

Daß die Ausscheidung von Aldosteron im Urin in der pathologischen Schwangerschaft geringer ist als in der normalen, hatten bereits früher mehrere Untersucher aufgezeigt. STARK fand bei normalen Nichtschwangeren eine Aldosteron-Konzentration im Serum von 270 $\pm$ 110 ng/dl (Bereich 20 - 300), bei gesunden Schwangeren 280 $\pm$ 100 ng/dl, d.h. keine nennenswerten Unterschiede. Bei Gestose-Patientinnen lag der Mittelwert jedoch

bei 530 ± 250 ng/dl. Die höchste Konzentration fand er bei einer Eklampsie mit 3200 ng/dl. (Die Aldosteron-Konzentration war positiv korreliert mit der Wasserretention und der Ausbildung von Ödemen.)

Zu anderen Ergebnissen kamen WEIR et al. (1970)[110], die in der Schwangerschaft erhöhte Aldosteron-Werte gegenüber Nichtschwangeren feststellten.

Dieser sekundäre Hyperaldosteronismus bleibt bei Gestose-Patientinnen offensichtlich aus, wie auch WATANABE et al. (1965)[105] ausführten (vgl. auch NN in LANCET I, 1973).

Auf diese Überlegung stützte sich die Untersuchung von WEINBERGER et al. (1976)[108], die die Veränderungen von Plasma-Renin-Aktivität, Renin-Substrat-Konzentration, Aldosteron und Progesteron bei normalen Schwangeren im Vergleich zu einer Gruppe mit erhöhtem Gestose-Risiko untersuchten, um die prospektiven Möglichkeiten dieser Parameter bei solchen Patientinnen zu überprüfen. Ihr Kollektiv umfaßte 45 gesunde Schwangere, 26 mit Hochdruck und 41 Gestose-Patientinnen. Die Mittelwerte der Gruppen für Plasma-Renin-Konzentration, Plasma-Renin-Aktivität und Plasma-Aldosteron waren in der ersten Hälfte der Schwangerschaft nicht unterschiedlich. In der zweiten Hälfte der Schwangerschaft blieben Plasma-Renin-Konzentration und Progesteron gleich, die Plasma-Renin-Aktivität war bei allen hypertensiven Patientinnen supprimiert, ebenso wie Plasma-Aldosteron. WEINBERGER stellte die Vermutung an, daß sowohl die Abnahme von Renin als auch die von Aldosteron nicht Ursache, sondern Folge der Gestose-spezifischen Veränderungen im mütterlichen Organismus sind. Die von LEDOUX et al. (1975)[61] geforderte Korrelation zwischen ansteigender Konzentration von Progesteron und Aldosteron im Plasma einerseits und der Schwangerschaftswoche und der Gewichtszunahme andererseits konnte WEINBERGER nicht bestätigen.

2.4. Sexualhormone

HAMACHER et al.[47] untersuchten 1973 anhand von zehn Schwangerschaftsverläufen und einer Gruppe gestosekranker Frauen die Ausscheidung von HCG, Total-Östrogenen, Pregnandiol und Pregnantriol und verglichen sie mit den Konzentrationen von HCG, Oestradiol-17, Oestriol, Progesteron, 17-α-Hydroxyprogesteron und 20-Dihydroxyprogesteron im Serum. Dabei zeigte sich, daß die mittlere HCG-Ausscheidung, die Östrogenausscheidung und die Pregnandiolausscheidung sich in beiden Gruppen nicht unterschieden. Bei Pregnantriol lag die Ausscheidung der Gestose-Patientinnen im dritten Trimenon zweifach über den Werten der normalen Schwangerschaft, wobei die Differenzen der Mittelwerte zwischen Normalgruppe und Gestosegruppe in der 30. Schwangerschaftswoche hochsignifikant waren. Mit diesen Ergebnissen und dem Auftreten der Gestose-Symptomatik war auch eine erhöhte oder steigende Konzentration von 17-α-Hydroxyprogesteron im Serum verbunden.

Verlaufsstudien an zwei Fällen mit Gestose zeigten, daß nicht nur die im Vergleich zum Normalkollektiv erhöhte Konzentration von 17-α-Hydroxyprogesteron im Serum, sondern vor allem der Anstieg bei den einzelnen Patientinnen möglicherweise von Bedeutung für die Gestose-Früherkennung sein kann.

Demgegenüber kamen LINDBERG et al. (1974)[62] bei der Studie der Progesteron-Konzentration im Plasma bei 87 Frauen mit Gestose, sechs mit Hypertonie, 54 Fällen von Rh-Inkompatibilität, 37 Fällen von Diabetes mellitus und fünf von SGA-Kindern zu dem Ergebnis, daß Veränderungen der mütterlichen Plasma-Progesteron-Konzentration wenig klinische Bedeutung haben. Die Tatsache, daß die Höhe der Progesteronwerte im Plasma im Durchschnitt bei den pathologischen Schwangerschaftsverläufen signifikant höher waren als bei den normalen, führten sie auf eine häufigere Testung der pathologischen Schwangeren zurück. Sie kamen zu dem Schluß, daß beim Vergleich

der Vorhersagbarkeit von Risikoschwangerschaften im allgemeinen HPL eine wichtigere Rolle spielen könnte als Progesteron.

In ähnlicher Weise äußerten sich 1975 TULCHINSKI et al.[104], die die Konzentration von Progesteron im Plasma im Hinblick auf das fetale Risiko untersuchten.

MASSON (1974)[65] überprüfte die Frage, ob Veränderungen des Östrogenspiegels im Plasma vor dem Auftreten von Gestose-Symptomen zu beobachten sind. Normotensive Erstgebärende, die mehr als 4,6 kg innerhalb der acht vorhergehenden Schwangerschaftswochen zugenommen hatten, wurden in der 28. Schwangerschaftswoche ausgewählt. In wöchentlichen Abständen wurden Blutuntersuchungen durchgeführt, ebenso bei einer Gruppe von 14 Frauen mit einer leichten und 10 Frauen mit einer schweren Gestose.

Bei Gestose-Patientinnen war der Höchstwert der Östradiol-Konzentration im Serum bereits in der 33. Schwangerschaftswoche erreicht, während sie bei normalen Schwangeren nach diesem Zeitpunkt noch weiter anstieg. Auch die Exkretion von Östrogenen war bei Gestose vermindert; oft ging der Rückgang der Östrogenausscheidung anderen klinischen Zeichen voraus.

Bei Gestosen, die mit einem dystrophen Kind vergesellschaftet waren, fand MASSON erniedrigte Östradiol-Werte, während er bei Gestosen mit normaler Kindesgröße keine veränderten Östradiol-Werte im Serum fand.

2.5. Sonstige Versuche zur Früherkennung der Gestose

2.5.1. Desoxycytidylat-Desaminase im Serum

REDMAN und Mitarbeiter (1977)[83] berichten über folgenden Versuch: Bei einer Risikogruppe von 45 Schwangeren wurde die Desoxycytidylat-Desaminase - dCMP - im Serum über einen längeren Zeitraum der Schwangerschaft gemessen. Die Risikogruppe umfaßte

a) Frauen mit definierten Nierenläsionen,
b) Frauen, die mit Antihypertonika behandelt wurden, oder die einen Blutdruck über 140/90 in der Frühschwangerschaft aufwiesen,
c) Patientinnen mit Totgeburt oder Gestose (in einer früheren Schwangerschaft),
d) Patientinnen, die bereits stationär aufgenommen waren und einen Ruheblutdruck von mindestens 170/110 hatten.

Bei 19 Patientinnen stiegen der Blutdruck und die Harnstoff-Konzentration im Plasma im Verlauf der Schwangerschaft an. Bei 17 von ihnen wurde gleichzeitig ein Anstieg von dCMP festgestellt. Bei 33 Patientinnen stiegen Harnstoff-Konzentration im Plasma und dCMP zusammen an; bei sechs Patientinnen stiegen Blutdruck, Harnstoff-Konzentration im Plasma und dCMP zusammen an, aber nur bei einer Patientin war der Blutdruck vor allen anderen Parametern erhöht. REDMAN und Mitarbeiter kommen zu dem Schluß, daß erhöhte Werte für Harnstoff und dCMP im Plasma bei Risikopatientinnen den Beginn der Gestose markieren, und daher bei dieser Gruppe engmaschig im Verlauf der Schwangerschaft kontrolliert werden sollten, um noch vor dem Auftreten der eigentlichen klinischen Gestose-Symptome geeignete Maßnahmen ergreifen zu können.

2.5.2. Faktor-VIII-Depression

Bei Korrelation von mütterlicher Faktor-VIII-Aktivität und der Harnsäure-Konzentration im Serum einerseits und der

klinischen Gestose-Symptomatik andererseits fanden REDMAN und Mitarbeiter (1977a)[82], daß das Ausmaß der Faktor-VIII-Depression ein Indikator für den Schweregrad der Gestose ist und auch eine Prognose über den weiteren Schwangerschaftsverlauf zuläßt. Im Vergleich zur Frühdiagnose der Gestose durch die Konzentration der Harnsäure im Serum allein, gab es bei 38 Gestose-Patientinnen nur einen Fall, bei dem die Hyperurikämie der Faktor-VIII-Depression vorausging. Die Faktor-VIII-Depression, die eine Reduktion des zirkulierenden Gerinnungspotentials durch eine blande, disseminierte, intravaskuläre Mikrokoagulation anzeigt, ist nach Meinung der Autoren ein Mittel zur Frühdiagnose der Gestose bei Auftreten der ersten noch diskreten klinischen Symptomatik, das relativ zuverlässig das Vorliegen einer Gestose erkennen läßt.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. Patientenkollektiv

In der Zeit von November 1975 bis April 1977 wurden 112 Erstgebärende aus der geburtshilflichen Ambulanz der Universitäts-Frauenklinik in Bonn zwischen der 27. und 35. Schwangerschaftswoche auf eine Gestosegefährdung hin untersucht. Es waren dies

2 in der 27. Schwangerschaftswoche
7 in der 28. Schwangerschaftswoche
11 in der 29. Schwangerschaftswoche
27 in der 30. Schwangerschaftswoche
27 in der 31. Schwangerschaftswoche
18 in der 32. Schwangerschaftswoche
3 in der 33. Schwangerschaftswoche
1 in der 34. Schwangerschaftswoche
2 in der 35. Schwangerschaftswoche.

Die Frauen waren zwischen 15 und 42 Jahren alt ($\bar{x}$ = 25,15 Jahre, S = 5,1). Für jede Patientin wurden anamnestische und persönliche Daten auf einer Karteikarte protokolliert. Neben Geburtsdatum, Körpergröße, Gewicht zum Zeitpunkt der Untersuchung, Normalgewicht vor der Schwangerschaft wurden frühere gynäkologische Erkrankungen, Aborte, Nierenerkrankungen, Blutdruckverhalten, Diabetes und sonstige ernsthafte Erkrankungen notiert. Eine genaue Anamnese der jetzigen Schwangerschaft wie Hyperemesis, Ödeme oder häufige Kopfschmerzen wurde erhoben. Es folgten die Eintragungen der von uns gemachten Untersuchungsergebnisse und Angaben über den weiteren Verlauf der Schwangerschaft, die anhand der Ambulanz-Krankenblätter und der Kreißsaalprotokolle erstellt wurden.

3.2. Untersuchungen

Bei 112 Patientinnen wurde der Angiotensin-Belastungstest als Bezugspunkt zu allen anderen Untersuchungen durchgeführt. Bei 59 Patientinnen wurde zuvor noch der Lagerungstest vorgenommen.

Bei allen untersuchten Patientinnen begann der Untersuchungsvorgang in linker Seitenlage. Nach Legen eines Verweilkatheters in eine periphere Vene des linken Armes als venösen Zugang und Anlegen einer 5prozentigen Glucoselösung wurde die Blutdruckmanschette am rechten Arm befestigt. Bei allen Versuchen wurde dasselbe halbautomatische Gerät benutzt, das die Manschette bis zu einem einstellbaren Druck selbsttätig aufpumpte und die Luft anschließend abließ. Die Geräusche nach Korotkoff nahm ein in die Manschette eingebautes Mikrofon ab, das über der Arteria brachialis plaziert wurde. Der korrekte Sitz der Manschette wurde beim Anlegen markiert und bei jeder Messung überprüft.

Das Mikrofon nahm alle Geräusche nach Korotkoff auf; demzufolge wurden durch einen eingebauten Lautsprecher auch alle Geräusche verstärkt und hörbar gemacht. Eine Unterscheidung zwischen Aufhören und Leiserwerden der Geräusche konnte nicht getroffen werden; es wurde daher das erste als systolischer Blutdruckwert und das letzte als diastolischer Blutdruckwert dokumentiert.

In linker Seitenlage wurde nun in fünfminütigen Abständen der Blutdruck gemessen, bis sich ein konstanter Wert eingestellt hatte. Der "Ruheblutdruck" galt als erreicht, wenn mindestens drei Messungen identisch waren; in der Regel war dies nach 25-30 Minuten der Fall.

Die Patientinnen, die am Lagerungstest teilnahmen, wurden nun gebeten, die Rückenlage einzunehmen. Der Blutdruck wurde sofort, nach fünf Minuten und in fünfminütigen Abständen über einen Zeitraum von 25-30 Minuten gemessen. Danach sollte sich in linker Seitenlage wieder ein Ruheblutdruck als Bezugspunkt für den dann folgenden Angiotensin-Belastungstest einstellen.

Der Angiotensin-Belastungstest wurde in Anlehnung an die Versuchsbeschreibung von GANT et al. (1973)[41] durchgeführt. Über ein Infusionssystem, das eine Tropfenzahl von 60 pro ml lieferte, wurde eine Lösung aus 0,5 mg Angiotensinamid (Hypertensin-Ciba^{R}) in 500 ml 5proz. Glucose infundiert. Die Anzahl der Tropfen pro Minute wurde mittels einer einstellbaren Infusionspumpe vorgegeben; sie wurde in Abständen von 5 Minuten um je 5 Tropfen erhöht. Vor Erhöhung der Tropfenzahl wurde jeweils der Blutdruck gemessen. Die Angiotensin-Infusion wurde beendet, wenn der diastolische Blutdruck um 20 mm Hg gegenüber dem Ausgangsblutdruck angestiegen war. Nach nochmaligem Erreichen des Ruheblutdrucks wurde nach ca. 15 Minuten, d.h. nach drei identischen diastolischen Blutdruckwerten, die zuletzt infundierte Tropfenzahl Angiotensin-II-amid in 5proz. Glucoselösung appliziert. Bei erwiesener Reproduzierbarkeit des vorherigen Ergebnisses galt die eingestellte Infusionsrate als Pressordosis.

Analog zu GANT et al. (1973)[41] galt als Pressordosis diejenige Menge Angiotensin-II-amid in ng/kg·min, die den diastolischen Blutdruck um 20 mm Hg erhöhte.

Um die Pressordosis zusätzlich in Abhängigkeit von der Körperoberfläche ausdrücken zu können, wurde aus Körpergröße und -gewicht mittels eines auf der Dubois'schen Formel beruhenden Nomogramms die Körperoberfläche in m^2 ermittelt und die Ergebnisse auch in ng/m^2·min aufgeführt.

3.3. Laboruntersuchungen

Bei Legen des venösen Verweilkatheters wurde Blut entnommen, um verschiedene klinisch-chemische Parameter bestimmen zu können.

Bei 67 Patientinnen wurde die Harnsäure im Serum nach der Urikase-Katalase-Methode bestimmt.

Bei 51 Patientinnen wurde das Kreatinin im Serum und Urin durch Adsorption an Fullererde und anschließende Jaffé-Reaktion bestimmt und daraus nach der Formel

$$Cl[ml/min] = \frac{c_u[mg/ml] \times V_u[ml/min] \times 1{,}73}{C_S[mg/ml] \times KO[m^2]}$$

die Clearance des endogenen Kreatinins errechnet.

Bei allen Patientinnen, die am Lagerungstest teilnahmen, wurden vor jedem Lagewechsel, also je dreimal, 10 ml Blut in vorgekühlte Na_2-EDTA-beschichtete Röhrchen zur Bestimmung der Plasma-Renin-Aktivität entnommen. Die Plasma-Renin-Aktivität wurde indirekt durch radioimmunologische Messung des gebildeten Angiotensin I bestimmt, das in einer definierten Zeiteinheit (1 Stunde) bei 37°C und einem pH von 7.4 freigesetzt worden war.

Von der jeweils ersten Probe - nach dem 30minütigen Verweilen der Patientin in linker Seitenlage - wurde bei 46 Patientinnen die Plasma-Aldosteronkonzentration nach Extraktion mit Dichlormethan direkt radioimmunologisch bestimmt.

Die Plasma-Konzentrationen von Östradiol (bei 42 Patientinnen) und Progesteron (bei 43 Patientinnen) wurden im Hormonlabor der Universitäts-Frauenklinik Bonn ebenfalls radioimmunologisch nach Extraktion durch Säulenchromatographie bestimmt.

4. ERGEBNISSE

4.1. Lagerungstest

Der Lagerungstest wurde bei 59 Frauen durchgeführt. Der mittlere Anstieg des diastolischen Blutdrucks bei Umlagerung von linker Seitenlage in Rückenlage betrug 17,5 mm Hg.

Bei sieben von diesen 59 Frauen entwickelte sich im weiteren Schwangerschaftsverlauf eine Gestose, drei Patientinnen hatten eine Frühgeburt oder eine drohende Frühgeburt, 49 zeigten eine unauffällige Schwangerschaft (vgl. Abb. 1).

Die diastolischen Blutdruckdifferenzen wurden in drei Gruppen unterteilt (vgl. Tab. 1):

1) < 18 mm Hg (30 Frauen)
2) 18-22 mm Hg (19 Frauen)
3) > 22 mm Hg (10 Frauen).

Es zeigte sich, daß in der ersten Gruppe sämtliche Schwangerschaften unauffällig verliefen, während in Gruppe 3 sechs von zehn Schwangerschaften pathologisch verliefen. In der zweiten Gruppe zeigten 15 von 19 Frauen einen unauffälligen Schwangerschaftsverlauf.

Tab. 1: Lagerungstest nach Verläufen

Lagerungstest [mm Hg]	Normale Schwangerschaft	Gestose	Frühgeburt, drohende Frühgeburt	Summe
< 18	30	0	0	30
18-22	15	3	1	19
> 22	4	4	2	10
Total	49	7	3	59

Von 35 Patientinnen, deren Blutdruck bei Lagewechsel um weniger als 20 mm Hg anstieg, zeigte keine einen pathologischen Schwangerschaftsverlauf.

Von den 24 Patientinnen, deren Blutdruck um 20 mm Hg oder mehr anstieg, zeigten sieben später eine Gestose, drei eine drohende oder eingetretene Frühgeburt, 14 Patientinnen blieben unauffällig.

Die Beziehung zwischen Angiotensin-Belastungstest und Lagerungstest ist in Abb. 2 wiedergegeben. Aus der Grafik ist ersichtlich, daß neun von zehn pathologisch verlaufenden Schwangerschaften (sieben Gestosen, zwei Frühgeburten) in dem Bereich Lagerungstest $\geq$ 20 mm Hg und Angiotensin-Belastungstest $\leq$ 10 ng/kg/min liegen.

Sechs Patientinnen, bei denen beide Testergebnisse im auffälligen Bereich lagen, hatten einen normalen Schwangerschaftsverlauf, waren also falsch positiv. Von den Patientinnen, bei denen einer der beiden Tests positiv ausfiel, bekam eine - mit positivem Lagerungstest und negativem Angiotensin-Belastungstest - eine Frühgeburt. Bei Patientinnen mit unauffälligem Testverhalten in beiden Tests verlief keine Schwangerschaft pathologisch.

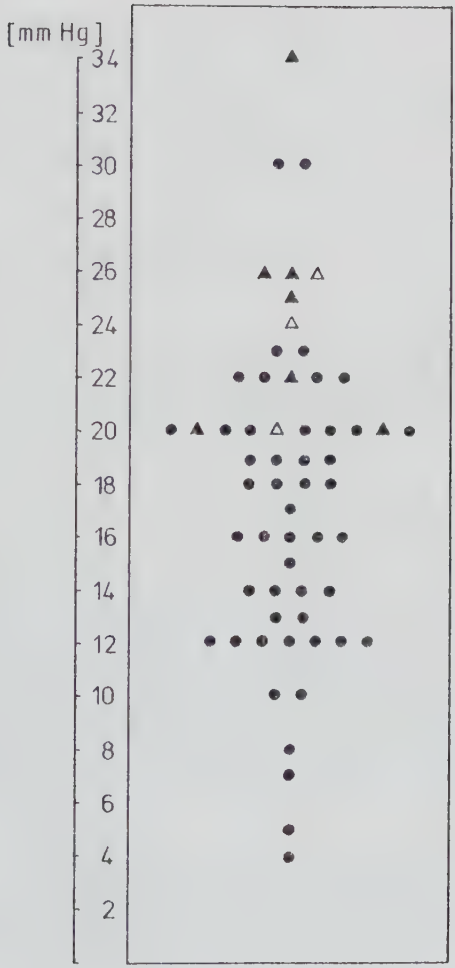


Abb. 1: Lagerungstest: Blutdruckdifferenz bei Umlagerung von Linksseitenlage nach Rückenlage nach fünf Minuten in mm Hg
● unauffällige Schwangerschaft
△ Frühgeburt oder drohende Frühgeburt
▲ Gestose

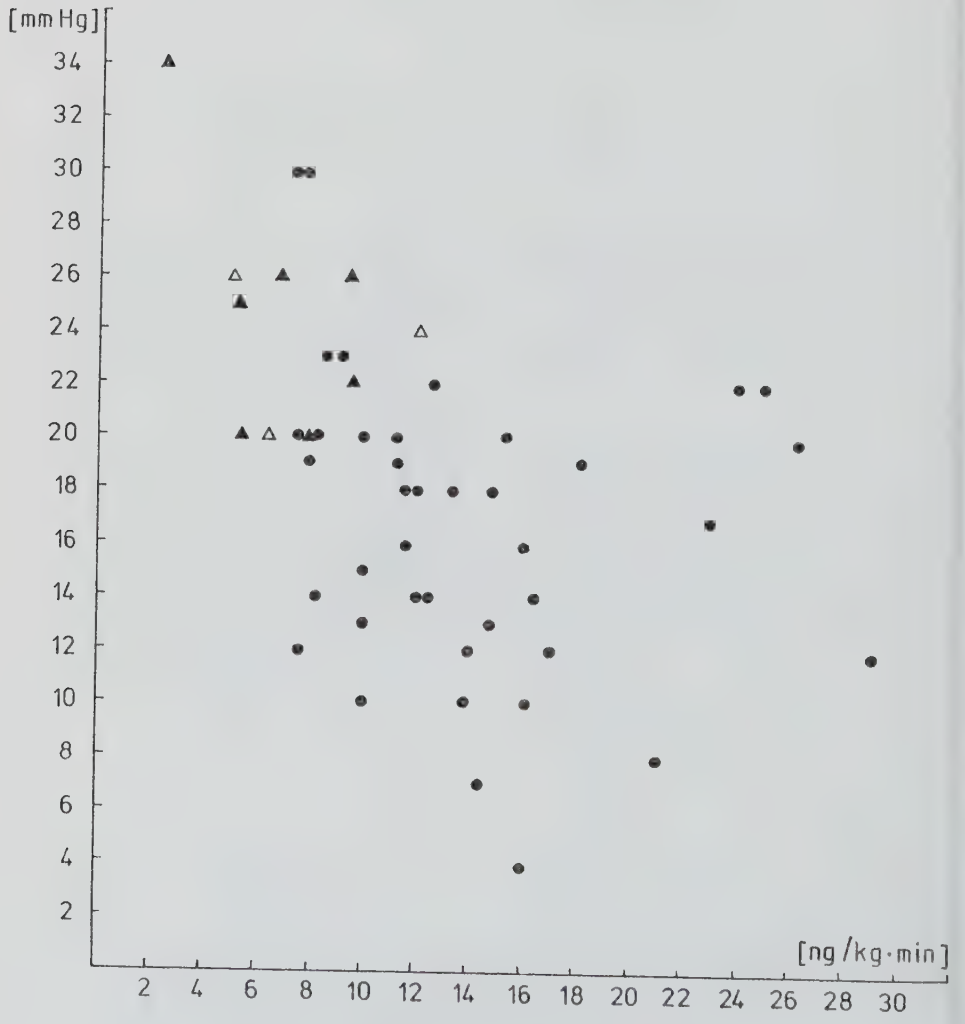


Abb. 2: Verhältnis Lagerungstest - Angiotensin-Belastungstest.
Abszisse: Angiotensin-Belastungstest. Angiotensin-II-amid-Pressordosis in [ng/kg·min]
Ordinate: Blutdruckdifferenz bei Umlagerung von Linksseitenlage nach Rückenlage nach fünf Minuten in [mm Hg]
● unauffällige Schwangerschaft
△ Frühgeburt oder drohende Frühgeburt
▲ Gestose

4.2. Mittlerer arterieller Druck

Bei den 112 Patientinnen, bei denen der Angiotensin-Belastungstest durchgeführt wurde, wurde auch der mittlere arterielle Druck nach der Formel

$$MAD = \frac{1 \times S + 2 \times D}{3}$$

berechnet. Zugrundegelegt wurde der Ruheblutdruck in Linksseitenlage.

Die Verteilung des mittleren arteriellen Drucks ist in Abbildung 3 wiedergegeben. Die Mittelwerte betrugen, aufgeschlüsselt nach Schwangerschaftsverläufen, für

normale Schwangerschaft	61 ± 6,9 mm Hg
Gestose	61 ± 8,9 mm Hg
Frühgeburt bzw. drohende Frühgeburt	58 ± 9,9 mm Hg.

Der mittlere arterielle Druck (Ordinate) wurde gegen die Blutdruckdifferenz des diastolischen Blutdrucks zwischen Linksseitenlage und Rückenlage (Abszisse) aufgetragen, um möglicherweise die Anzahl der 'falsch positiven' Ergebnisse zu verringern (Abb. 4). Auf der Grafik läßt sich kein Bereich abgrenzen, in dem der Hauptteil der Werte von Frauen mit pathologischem Schwangerschaftsverlauf liegt.

Bei der vorliegenden Versuchsanordnung läßt sich demnach die Vorhersagbarkeit der Gestose durch Berechnung des mittleren arteriellen Drucks nicht verbessern.

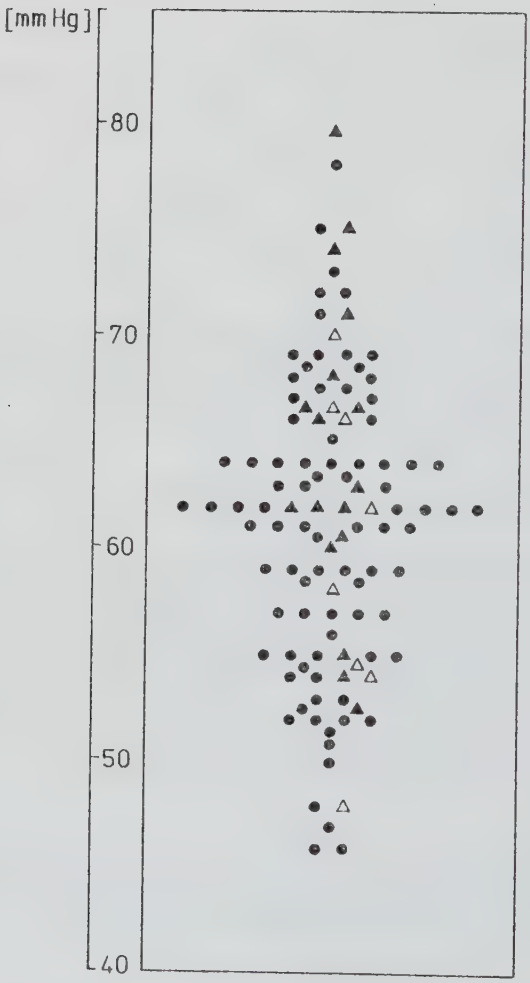


Abb. 3: Verteilung des mittleren arteriellen Drucks [mm Hg]
n = 112
● unauffällige Schwangerschaft; n = 87
▲ Gestose; n = 17
△ Frühgeburt, drohende Frühgeburt; n = 8.

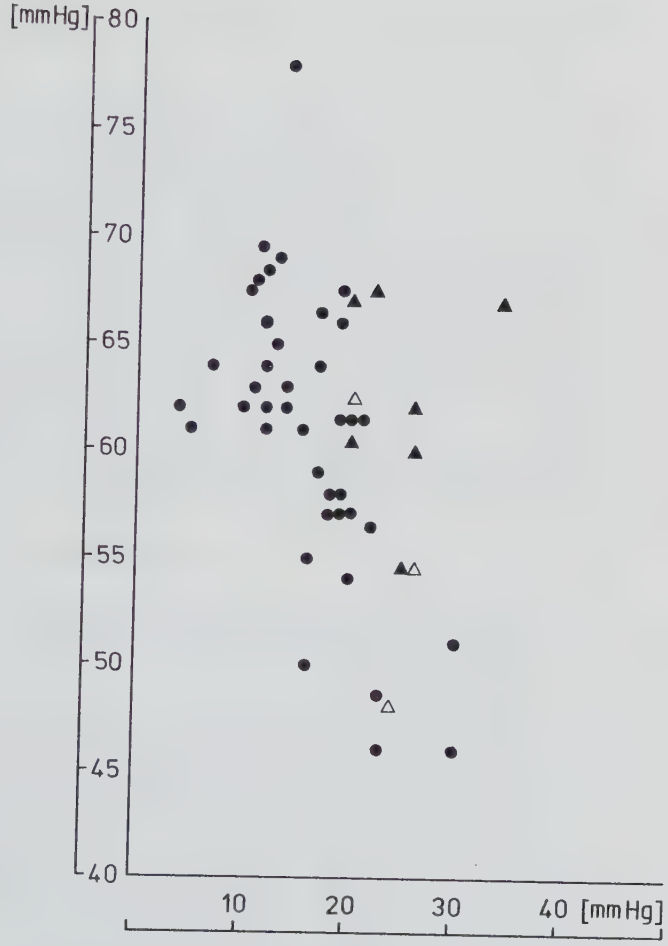


Abb. 4: Kombination von Lagerungstest und mittlerem arteriellen Druck bei 50 Frauen mit definierbarer Pressordosis im Angiotensin-Belastungstest.
Abszisse: Blutdruckdifferenz bei Umlagerung von Linksseitenlage nach Rückenlage nach fünf Minuten in [mm Hg]
Ordinate: Mittlerer arterieller Druck in Linksseitenlage in [mm Hg]
● unauffällige Schwangerschaft; n = 40
▲ Gestose; n = 7
△ Frühgeburt, drohende Frühgeburt; n = 3.

4.3. Der Angiotensin-Belastungstest

Von den 112 Patientinnen, bei denen der Angiotensin-Belastungstest durchgeführt wurde, zeigten 98 (= 87,5 %) eine definierbare Gefäßansprechbarkeit auf Angiotensin, d.h. bei diesen Frauen stieg der diastolische Blutdruck nach Angiotensin-Infusion um 20 mm Hg an; somit konnte eine Pressordosis, ausgedrückt in ng/kg·min bzw. in $ng/m^2 \cdot min$, ermittelt werden. Bei 14 Frauen konnte trotz Dosissteigerung kein wesentlicher Anstieg des diastolischen Blutdrucks ausgelöst werden, bzw. der Blutdruck sank nach anfänglichem Anstieg wieder leicht ab. 73 der Frauen, bei denen eine Pressordosis ermittelt werden konnte, hatten einen normalen Schwangerschaftsverlauf; ebenso die 14 Frauen ohne Pressordosis (insgesamt 87 Frauen).

Die pathologische Abweichung von der Norm läßt sich wie folgt aufgliedern:

17 Gestosen - darunter eine Zwillingsschwangerschaft -
3 Frühgeburten
5 drohende Frühgeburten.

Die Verteilung der Ergebnisse des Angiotensin-Belastungstests ist in Abbildung 5 und 6 wiedergegeben. In Abbildung 5 ist die Pressordosis auf das Körpergewicht bezogen, in Abbildung auf die Körperoberfläche.

Unterhalb der von GANT et al. (1973)[41] angegebenen Pressordosis von 8 ng/kg·min lagen die Werte von 18 Frauen. Dabei befanden sich die Werte von 11 Frauen (= 58 %) mit späterer Gestose, von zwei Frauen mit Frühgeburtsbestrebungen (insgesamt 65 %), jedoch nur die Werte von fünf Frauen mit normalem Schwangerschaftsverlauf. Von den 17 Gestosefällen wären bei dieser Einteilung 64,7 % vorausgesagt worden.

Bei der in Tabelle 2 und Abbildung 5 gewählten Klassifizierung der Ergebnisse ist die Grenze zwischen auffälligen und unauffälligen Testergebnissen bei 10 ng/kg·min gezogen,

analog bei der Auswertung der Testergebnisse in Bezug auf die Körperoberfläche bei 400 ng/m^2·min (Abb. 6, Tab. 3).

Tab. 2: Ergebnisse des Angiotensin-Belastungstests bezogen auf das Körpergewicht

Pressordosis [ng/kg·min]	<6	6-10	>10	
n	6	26	66	89
Gestose	5	11	1	17
Frühgeburt o. drohende Frühgeburt	1	5	2	8
unauffällige Schwangerschaft	0	10	63	73

Tab. 3: Ergebnisse des Angiotensin-Belastungstests bezogen auf die Körperoberfläche

Pressordosis [ng/m^2·min]	< 300	300-400	> 400
n	16	20	62
Gestose	8	8	1
Frühgeburt o. drohende Frühgeburt	3	3	2
unauffällige Schwangerschaft	5	9	59

Demnach wiesen 16 von 17 Frauen mit späterer Gestose (94 %) und sechs von acht Frauen mit Frühgeburtsbestrebungen eine Pressordosis von unter 400 ng/m^2·min bzw. unter 10 ng/kg·min auf. Von den 36 Schwangeren mit einer Pressordosis unter 400 ng/m^2·min waren 14 im weiteren Schwangerschaftsverlauf

unauffällig (39 %); von den 32 Schwangeren mit einer Pressordosis unter 10 ng/kg·min nur 10 (31 %). 63 (95,5 %) von 66 Patientinnen, bzw. 77 (96 %) von 80 Patientinnen mit Werten über 10 ng/kg·min und 59 (95,5 %) von 62 Patientinnen (bzw. 73 = 96,5 % von 76) mit Werten über 400 ng/m^2·min zeigten einen unauffälligen weiteren Schwangerschaftsverlauf.

Die in Abbildung 7 und 8 zusammengestellten Durchschnittswerte für die jeweilige Pressordosis von unauffälligen Schwangeren (Gruppe N), Frauen mit späterer Gestose (Gruppe G), und Frauen mit drohender oder eingetretener Frühgeburt (Gruppe F,DF) zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen dem normalen und den beiden pathologischen Kollektiven.

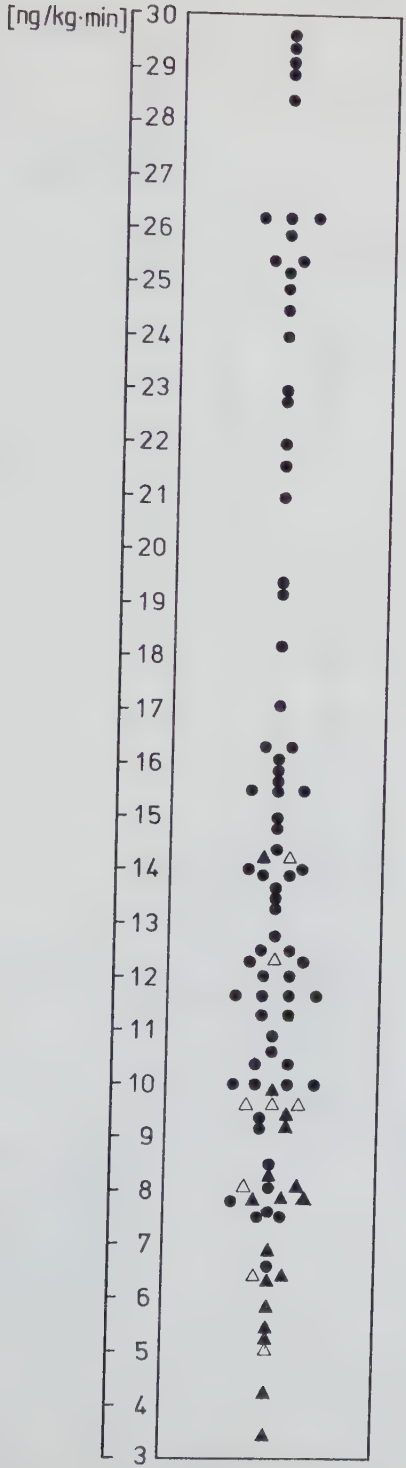


Abb. 5:

Angiotensin-Belastungstest
[ng/kg·min]
n = 98

- ● unauffällige Schwangerschaft; n = 73
- ▲ Gestose; n = 17
- △ Frühgeburt oder drohende Frühgeburt; n = 8.

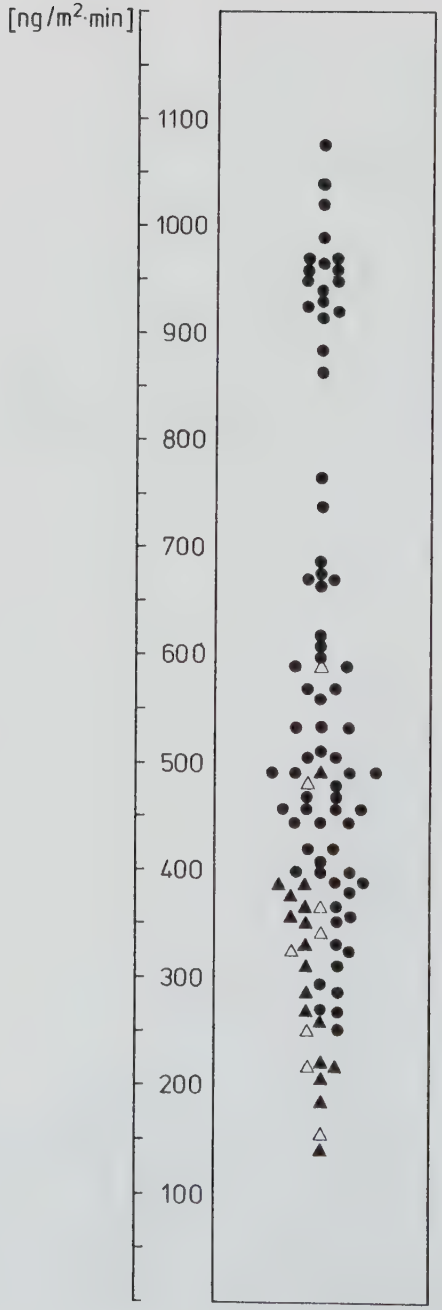
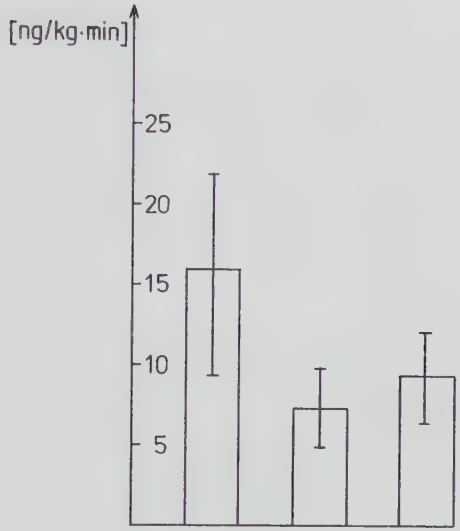


Abb. 6:

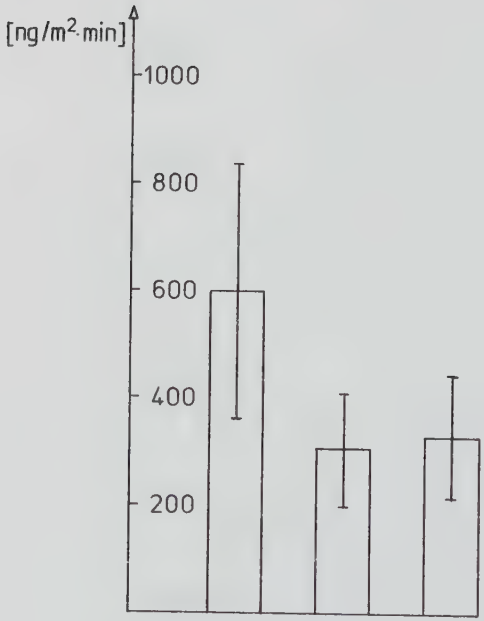
Angiotensin-Belastungstes
[ng/m^2.min]
n = 98

- ● unauffällige Schwange
  schaft; n = 73
- ▲ Gestose; n = 17
- △ Frühgeburt oder drohe
  Frühgeburt; n = 8.



	N	G	F,DF
n	73	17	8
$\bar{x}$	16,0	7,4	9,3
±s	6,6	2,5	3,0

Abb. 7: Angiotensin-Pressordosis in [ng/kg.min] in Gruppen nach Verlauf der Schwangerschaft eingeteilt.
N = unauffällige Schwangerschaft
G = Gestose
F,DF = Frühgeburt, drohende Frühgeburt
$\bar{x}$ = Mittelwert
± s = Standardabweichung.



	N	G	F,DF
n	73	17	8
$\bar{x}$	598	307	328
±s	239	105	116

Abb. 8: Angiotensin-Pressordosis in[ng/m^2·min] in Gruppen nach Verlauf der Schwangerschaft aufgeteilt.
N = unauffällige Schwangerschaft
G = Gestose
F,DF = Frühgeburt, drohende Frühgeburt
$\bar{x}$ = Mittelwert
± s = Standardabweichung.

4.4. Kreatinin-Clearance

Die mittlere Kreatinin-Clearance betrug 151,2 ± 42,7 ml/min ($\bar{x}$ ± S; n = 54). Bei Frauen mit späterer Gestose sowie drohender oder eingetretener Frühgeburt fanden sich gegenüber normal verlaufenden Schwangerschaften keine Änderungen der Clearance des endogenen Kreatinins (Abb. 9).

Bei 30 Patientinnen wurden Mehrfachbestimmungen zwischen der 28. und 37. Schwangerschaftswoche durchgeführt. In sieben Fällen lag die Clearance des endogenen Kreatinins höher, in 14 Fällen niedriger als bei der ersten Bestimmung. In zwei Fällen waren die gefundenen Werte identisch. Bei sechs Patientinnen stieg der Clearance-Wert zunächst an und fiel dann wieder ab; bei einer Patientin fiel er zunächst ab und stieg dann wieder an. Eine Beziehung zum weiteren Schwangerschaftsverlauf ergab sich nicht.

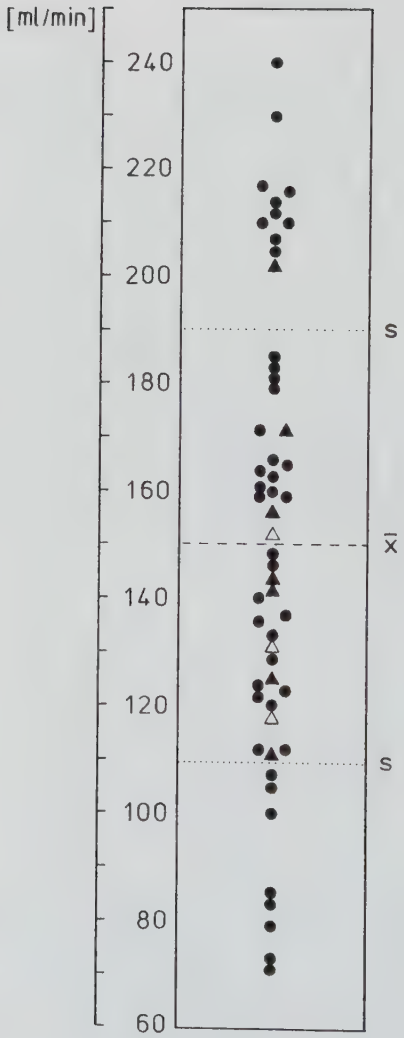


Abb. 9: Clearance des endogenen Kreatinins [ml/min]
n = 54
● unauffällige Schwangerschaft; n = 44
▲ Gestose; n = 7
△ Frühgeburt oder drohende Frühgeburt; n = 3
$\bar{x}$ Mittelwert
s Standardabweichung

4.5. Harnsäure-Konzentration im Serum

Die mittlere Harnsäure-Konzentration im Serum betrug 3,66 mg/dl ($S = \pm 0{,}72$, $n = 67$).

Von den neun Patientinnen mit später eingetretener Gestose hatten fünf Frauen in der 18. bis 32. Schwangerschaftswoche Harnsäure-Werte unter dem Mittelwert, eine genau am Mittelwert. Die Werte von zwei Patientinnen lagen bei $\bar{x} + 1$ S. Nur eine Patientin wies einen weitaus höheren Wert auf, der jedoch noch nicht im pathologischen Bereich für Nichtschwangere lag. Von den fünf Patientinnen mit drohender oder eingetretener Frühgeburt hatten drei Werte unterhalb des Mittelwertes, zwei überschritten deutlich den Bereich $\bar{x} + 1$ S, ohne jedoch den pathologischen Bereich für die Werte Nichtschwangerer zu erreichen. Zum Vergleich: von den 53 Patientinnen mit unauffälligem weiteren Schwangerschaftsverlauf hatten sechs einen Wert, der höher als $\bar{x} + 1$ S war; keiner der Werte war jedoch höher als 5,5 mg/dl (Abb. 10).

Bei 30 Patientinnen wurde die Harnsäure-Konzentration im Serum mehrmals überprüft. Eine einheitliche Tendenz der Harnsäure-Werte war nicht abzulesen. Weder Anstieg noch Abfall der Harnsäure-Konzentration im Serum konnte mit dem weiteren Schwangerschaftsverlauf in Beziehung gesetzt werden.

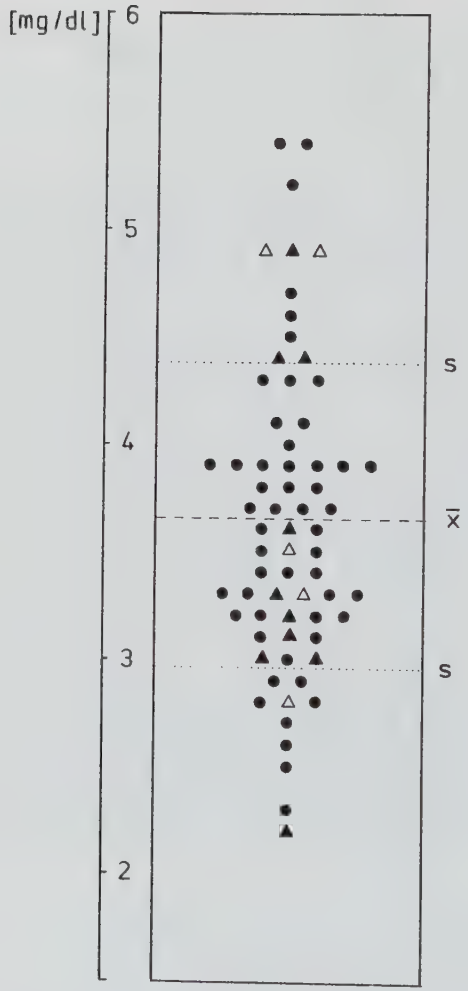


Abb. 10: Harnsäure-Konzentration im Serum
[mg/dl]
n = 67
● unauffällige Schwangerschaft; n = 52
▲ Gestose; n = 10
△ Frühgeburt oder drohende Frühgeburt; n = 5
x̄ Mittelwert
s Standardabweichung

4.6. Plasma-Renin-Aktivität

14 der Plasma-Renin-Aktivitätsbestimmungen waren auswertbar. Der Mittelwert betrug 8,17 $\pm$ 3,47 ng/ml.h. Die Verteilung der Ergebnisse ist Abbildung 11 zu entnehmen.

Die Plasma-Renin-Aktivität bei den zwei Frauen mit späterer Gestose war niedrig; ein Wert war weit unterhalb des $\bar{x}$ - 1 s Bereiches. Unterhalb des $\bar{x}$ - 1 s Bereiches lag auch der Wert einer Frau mit unauffälligem Schwangerschaftsverlauf. Eine Frau mit Frühgeburtsbestrebungen hatte eine Plasma-Renin-Aktivität im $\bar{x}$ + 1 s Bereich.

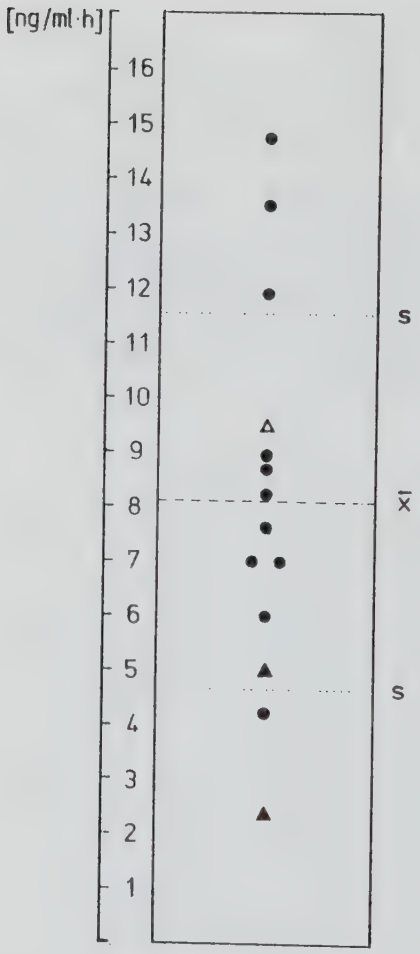


Abb. 11: Plasma-Renin-Aktivität [ng/ml.h]
n = 14
● unauffällige Schwangerschaft; n = 11
▲ Gestose; n = 2
△ Frühgeburt, drohende Frühgeburt; n = 1
$\bar{x}$ Mittelwert
s Standardabweichung

4.7. Aldosteron

Der mittlere Plasma-Aldosteronspiegel betrug 207 ± 22 pg/ml (S = 22; n = 46). Die Verteilung ist in Abbildung 12 und Tabelle 4 wiedergegeben.

Von 46 Frauen, bei denen die Aldosteron-Konzentration im Plasma bestimmt worden war, bekamen sieben im weiteren Schwangerschaftsverlauf eine Gestose, vier eine drohende oder eingetretene Frühgeburt. Die Aldosteron-Werte im Plasma von fünf der sieben Frauen mit späterer Gestose und einer der vier Frauen mit drohender oder eingetretener Frühgeburt waren im Bereich ≦75 pg/ml angesiedelt, dagegen nur vier der normalen Schwangerschaftsverläufe. Im willkürlich gewählten Bereich über 440 pg/ml liegt der Plasma-Aldosteron-Wert einer Frau mit späterer Gestose, einer Frau mit Frühgeburt sowie von zwei Frauen mit normalem Schwangerschaftsverlauf.

Zwischen diesen beiden Extremgruppen liegen die Werte aller anderen Frauen (n = 29) mit normalem Schwangerschaftsverlauf, sowie nur einer Frau mit späterer Gestose und von zwei Frauen mit Frühgeburtsbestrebungen.

Tab. 4: Einteilung der Werte für Plasma-Aldosteron in Gruppen und Aufschlüsselung nach Schwangerschaftsverläufen.

Plasma-Aldosteron-Konzentration [pg/ml]	< 75	75-440	> 440	Insgesamt
Gestose	5	1	1	7
Frühgeburt o. drohende Frühgeburt	1	2	1	4
unauffällige Schwangerschaft	4	29	2	35

Die Beziehung zwischen Angiotensin-Pressordosis und Plasma-Aldosteron ist in Abbildung 13 und Tabelle 5 dargestellt. Es ergibt sich keine definierbare Korrelation zwischen beiden Größen.

Aus der Grafik wird ersichtlich, daß sechs von sieben Frauen, deren Angiotensin-Belastungstest unter 10 ng/kg·min und deren Plasma-Aldosteronspiegel gleichzeitig unter 100 pg/ml lag, eine pathologische Schwangerschaft hatten (fünf Gestosen und eine drohende Frühgeburt).

Die Beziehung zwischen dem Lagerungstest und der Plasma-Aldosteron-Konzentration ist in Abb. 14 dargestellt. Auch hier ergibt sich keine Korrelation. Eine zum Lagerungstest zusätzlich vorgenommene Bestimmung des Aldosterons im Plasma würde auch die Vorhersagemöglichkeiten des Lagerungstests nicht verbessern.

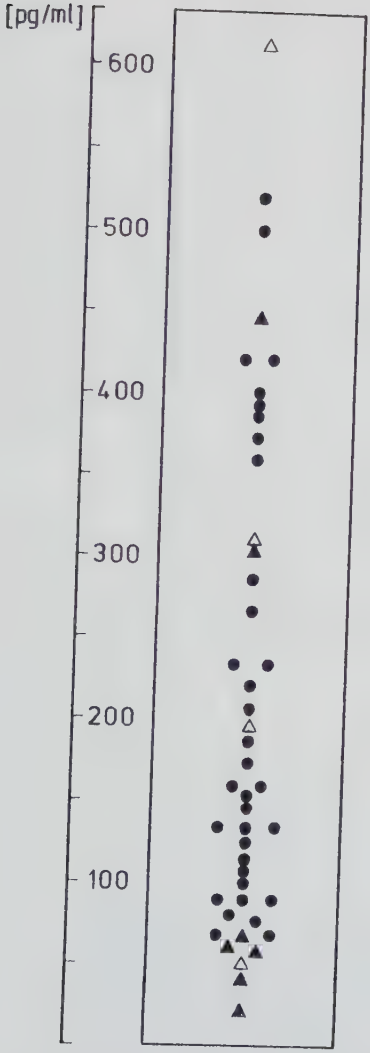


Abb. 12: Plasma-Aldosteron [pg/ml]; n = 46
● unauffällige Schwangerschaft; n = 35
▲ Gestose; n = 7
△ Frühgeburt oder drohende Frühgeburt; n = 4.

Tab. 5: Einteilung der korrelierten Plasma-Aldosteron-Konzentration [pg/ml] und der Angiotensin-Pressordosis [ng/kg·min] in Gruppen und Aufschlüsselung nach Schwangerschaftsverläufen

	ABT ≦ 10 Aldo ≦ 100	ABT ≦ 10 Aldo 100-440	ABT ≦ 10 Aldo ≧ 440	ABT > 10 Aldo ≦ 100	ABT > 10 Aldo 100-440	ABT > 10 Aldo ≧ 440
Gestose	5	1	1	-	-	-
Frühgeburt o. drohende Frühgeburt	1	1	1	-	1	-
unauffällige Schwanger-schaft	1	6	-	7	19	2
Insgesamt	7	8	2	7	20	2

ABT = Angiotensin-Belastungstest
Aldo = Aldosteron-Konzentration im Plasma

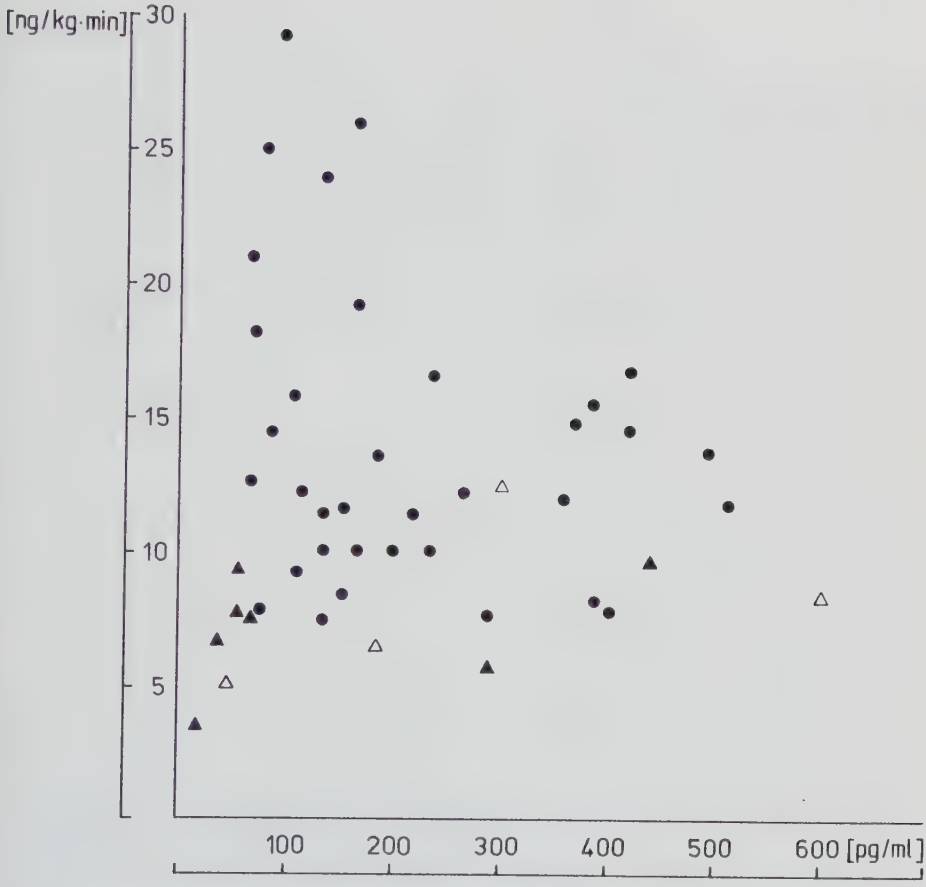


Abb. 13: Korrelation zwischen Plasma-Aldosteron-Konzentration [pg/ml] (Abszisse) und Angiotensin-Pressordosis [ng/kg·min] (Ordinate).
● unauffällige Schwangerschaft; n = 35
▲ Gestose; n = 7
△ Frühgeburt oder drohende Frühgeburt; n = 4.

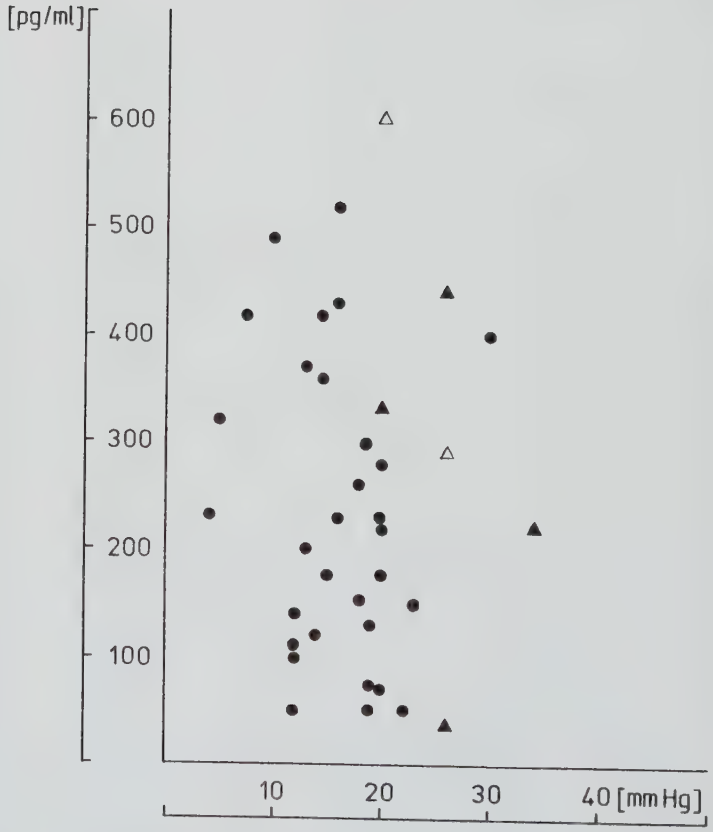


Abb. 14: Korrelation zwischen Blutdruckdifferenz bei Umlagerung von Linksseitenlage in Rückenlage [mm Hg] (Abszisse) und Plasma-Aldosteron-Konzentration [pg/ml] (Ordinate). n = 37.
● unauffällige Schwangerschaft; n = 31
▲ Gestose; n = 4
△ Frühgeburt oder drohende Frühgeburt; n = 2.

4.8. Sexualhormone

Die mittlere Östradiol-Konzentration im Plasma betrug 12,4 ± 5,5 ng/ml (Verteilung siehe Abb. 15; n = 42).

Die mittlere Plasma-Progesteron-Konzentration betrug 59,5 ± 18,3 ng/ml (Verteilung siehe Abb. 16; n = 43).

Bei beiden Sexualhormonen ließ sich weder eine Beziehung zum Schwangerschaftsverlauf noch zur Angiotensin-Pressordosis ermitteln.

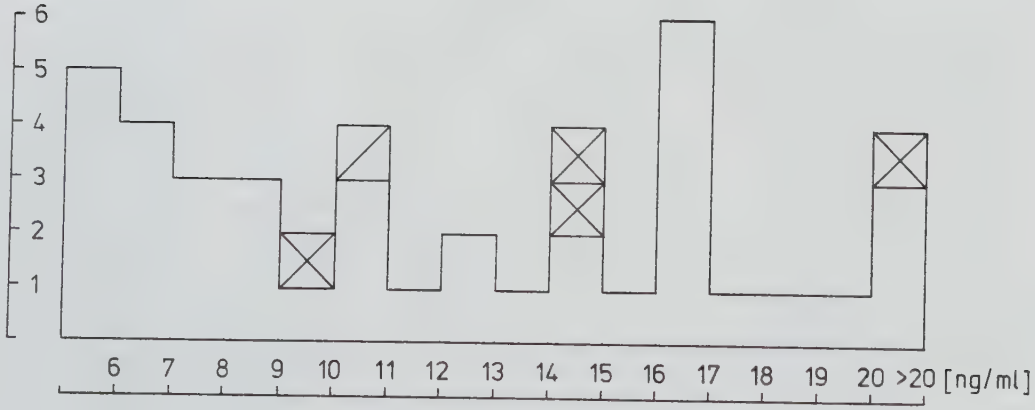


Abb. 15: Östradiol-Konzentration im Plasma[ng/ml]. n = 42
1 cm^2 = 1 Patientin.

unauffällige Schwangerschaft

Gestose

Frühgeburt, drohende Frühgeburt

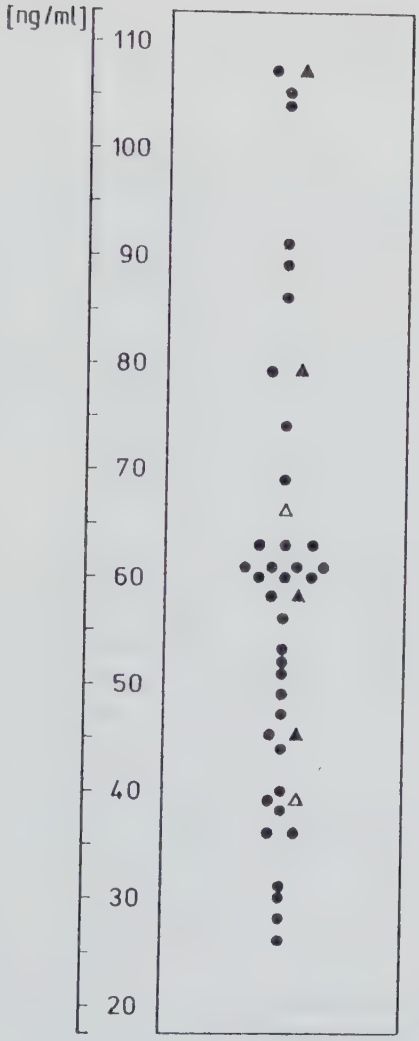


Abb. 16: Progesteron-Konzentration im Plasma [ng/ml]; n = 43
● unauffällige Schwangerschaft; n = 37
▲ Gestose; n = 4
△ Frühgeburt oder drohende Frühgeburt; n = 2.

5. DISKUSSION

5.1. Zum Begriff der Gestose

Für das Krankheitsbild der Gestose werden in der in Teil 2 zitierten Literatur mehrere Begriffe gebraucht. In der anglo-amerikanischen Literatur werden vor allem die Synonyme "preeclampsia" (Präeklampsie) und "toxemia of pregnancy" (Schwangerschaftstoxikose) verwandt. Der Ausdruck "EPH-Gestose" (E = edema, P = proteinuria, H = hypertension) benennt nur Störungen in einem Teil der betroffenen Organsysteme und wird daher dem komplexen Krankheitsgeschehen nicht gerecht (vgl. KAULHAUSEN, 1979)[58].

GANT et al. (1973)[41] wählten für ihr Gestose-Kollektiv den Begriff der "pregnancy-induced hypertension" (PIH) und definierten ihn als das Auftreten einer akuten Hypertonie bei einer Frau, deren Blutdruck in der Frühschwangerschaft und sechs Wochen nach der Entbindung normal war, und als den beständigen Anstieg des Blutdrucks auf Werte über 140/90, bzw. als einen Anstieg des diastolischen Blutdrucks um mindestens 20 mm Hg im Vergleich zu Werten vor der Schwangerschaft. Das Auftreten von Ödemen und Proteinurie wird von ihnen nicht in die Differentialdiagnose Gestose/normale Schwangerschaft mit einbezogen.

In der neueren deutschen Literatur über Gestose (vgl. RIEDEL et al., 1978[94]) wurde die Einteilung in Schweregrade nach den Vorschlägen der Organisation Gestose (vgl. GOECKE & SCHWABE, 1965[43]) vorgenommen. In der Universitäts-Frauenklinik in Bonn wird jedoch folgende Einteilung vorgezogen (KAULHAUSEN)[58]:

I. <u>Leichte Gestose</u>

a) Ruheblutdruck: RR 140-160/90-100 mm Hg oder systolischer Anstieg $\geq$ 30 mm Hg oder diastolischer Anstieg $\geq$ 15 mm Hg im Verlauf der Schwangerschaft.

b) Proteinurie: höchstens (+) oder "Spur" (<0,3 g/24 h), ohne Einschränkung der Kreatinin-Clearance.

II. Mittelschwere Gestose

a) Ruheblutdruck: mindestens zweimal über 160/100 mm Hg, jedoch nicht über 180/110 mm Hg, und/oder

b) Proteinurie: 0,3-3,0 g/24 h.

III. Schwere Gestose

a) Ruheblutdruck: mehrfach über 180/110 mm Hg und/oder

b) Proteinurie: über 3 g/24 h oft mit Einschränkung der Nierenfunktion und Ödemen.

IV. Drohende Eklampsie (Präeklampsie im engeren Sinn)
Gestose mit sicheren zentralen Symptomen: erheblich gesteigerter Patellarsehnenreflex, evtl. Klonus auslösbar; Augenflimmern; Ohrensausen; starke Kopfschmerzen mit Spasmus der Netzhautarteriolen; nicht anderweitig erklärbare Oberbauchschmerzen; Erbrechen.

V. Eklampsie
Tonisch-klonische Krampfanfälle bei Gestose, wenn keine Epilepsie vorbesteht. Eklamptische Anfälle können auch bei Blutdruckwerten unter 140/90 mm Hg auftreten.

Bei dem dieser Studie zugrundeliegenden Kollektiv wurden nur leichte und mittelschwere Fälle von Gestose beobachtet.

5.2. Zum Begriff der Früherkennung von Gestose

In der Literatur über Clearance-Bestimmungen und Harnsäure wurde der Begriff der Früherkennung im Sinne einer Differentialdiagnose von essentieller Hypertonie bzw. vorbestehenden Nierenerkrankungen und Gestosesymptomen in der Schwangerschaft einerseits und echten Gestosefällen andererseits verstanden (z.B. DE ALVAREZ, 1950[2]; EVANS, 1955[37]).

Dabei wurde den Untersuchungen der Clearance insofern prognostischer Wert beigemessen, als man herausfinden wollte, bei welcher Gruppe präeklamptischer Patientinnen am ehesten mit einer Verschlimmerung der Symptome zu rechnen sei, und welche Chancen für eine völlige restitutio ad integrum nach der Schwangerschaft bestehen.

Bei den Harnsäure-Untersuchungen stand bei REDMAN et al. (1976)[81] und MacFARLANE (1963)[66] das fetale Risiko bei eingetretener Gestose-Symptomatik im Vordergrund.

Dieser Begriff der Früherkennung stimmt nicht mit demjenigen überein, der den Untersuchungen GANTs und auch der vorliegenden Studie zugrundeliegt.

Wie aus dem oben erläuterten Gestosebegriff hervorgeht, wurden sogenannte "Pfropf-Gestosen" für die Untersuchungen außer Acht gelassen; demnach wurde der prognostische Aussagewert der einzelnen Untersuchungen zur Gestose-Früherkennung allein danach beurteilt, ob der jeweilige Test (oder der im Serum zu bestimmende Parameter) Aussagen über eine später eintretende Gestose zuläßt, bevor klinische Symptome aufgetreten sind. Es ging also um die Auffindung von anamnestisch und klinisch unauffälligen Patientinnen mit (gegenüber anderen Schwangeren) gesteigertem Gestoserisiko.

5.3. Kritische Prüfung der eigenen Ergebnisse bezüglich einer Gestose-Früherkennung

5.3.1. Lagerungstest

Die vorliegenden Untersuchungen konnten die Ergebnisse von GANT et al. (1974)[42] insofern bestätigen, als die Häufigkeit der Patientinnen, die eine Gestose bekamen, mit größer werdender Blutdruckdifferenz zwischen linker Seitenlage und Rückenlage zunahm (vgl. Abb. 1, S. 51).

Die hier gezeigten Ergebnisse sind jedoch eher geneigt, die Meinung von GUSDON et al. (1977)[46] zu bestätigen, daß ein negativer Lagerungstest eine später eintretende Gestose unwahrscheinlich macht. Weniger als die Hälfte der Patientinnen mit einem auffälligen Test entwickelten im weiteren Schwangerschaftsverlauf eine Gestose; die Qualität der Vorhersagbarkeit nimmt jedoch zu, wenn man die Patientinnen mit drohender oder erfolgter Frühgeburt in die Überlegungen mit einbezieht: auch diese Gruppe zeigt im Lagerungstest ein auffälliges Verhalten.

Der Lagerungstest scheint hauptsächlich dazu geeignet, die Gruppe mit erhöhtem Risiko von einer Normalgruppe grob abzutrennen, bei der weitere Maßnahmen zur Frühdiagnose indiziert sind, bzw. die einer intensiveren Überwachung bedürfen. Da der Lagerungstest apparativ und personell nicht sehr aufwendig ist, kann er - besonders in der von PECK (1977)[71] entwickelten Kurzform - in jeder geburtshilflichen Ambulanz durchgeführt werden.

Die hohe Anzahl der falsch positiven Testergebnisse kann durch den Angiotensin-Belastungstest verringert werden (s.u.).

5.3.2. Der mittlere arterielle Druck

PAGE & CHRISTIANSON (1976)[70] wählten den Blutdruck im zweiten Trimenon als Grundlage zur Berechnung des mittleren arteriellen Druckes, da er in diesem Zeitraum die niedrigsten Werte im Verlauf der Schwangerschaft erreicht.

Da beim vorliegenden Patientengut beim Vergleich aller gemessenen Blutdruckwerte der Blutdruck am Tag des Lagerungstests oder des Angiotensin-Belastungstests in Linksseitenlage der niedrigste war, und dieser Blutdruck auch Bemessungsgrundlage für die Auswertung dieser beiden Tests war, wurde aus dem Blutdruck in Linksseitenlage am Untersuchungstag der mittlere arterielle Druck berechnet.

Dabei zeigte sich, daß die Werte insgesamt weitaus niedriger waren als die, von denen die Betrachtungen von PAGE & CHRISTIANSON (1976)[70], PHELAN et al. (1977)[72] und ROBRECHT et al. (1979)[86] ausgehen.

Es ließ sich keine Gruppe mit erhöhtem Gestoserisiko abgrenzen, auch wenn man die Grenze für einen auffälligen mittleren arteriellen Druck beliebig erniedrigen würde, z.B. von 85 mm Hg auf 65 mm Hg. Auch die Mittelwerte der einzelnen Gruppen mit unauffälligem Schwangerschaftsverlauf, Gestose, Frühgeburt oder drohender Frühgeburt unterscheiden sich nicht voneinander. Da die an den gleichen Patientinnen vorgenommenen Tests mit den Ergebnissen anderer Autoren durchaus vergleichbar sind, müssen Gründe für diese abweichenden Testergebnisse vorhanden sein. Der erste Grund könnte im Zeitpunkt der Messung - beim vorliegenden Kollektiv zwischen der 28. und 32. Schwangerschaftswoche, also im dritten Trimenon - liegen. Da die Gestose durch einen Blutdruckanstieg in der Spätschwangerschaft charakterisiert ist, und der Blutdruck im zweiten Trimenon bei allen schwangeren Frauen niedriger ist als im dritten Trimenon, müßten sich, wenn diese Methode zur Früherkennung der Gestose geeignet wäre, die Patientinnen mit späterem Blutdruckanstieg zu

diesem Zeitpunkt der Schwangerschaft bereits deutlicher vom Normalkollektiv unterscheiden lassen. Der zweite Grund könnte die Lageabhängigkeit des Blutdrucks sein: Nicht der Blutdruckanstieg in Rückenlage wäre eine Größe mit hoher Schwankungsbreite, sondern der Blutdruckabfall in Linksseitenlage wäre inkonstant. Dies könnte möglicherweise das Phänomen erklären, daß sowohl PHELAN et al. (1977)[72] als auch ROBRECHT et al. (1979)[86] bei Durchführung von mehreren Lagerungstests in verschiedenen Schwangerschaftswochen bei der gleichen Patientin zu jeweils verschiedenen Ergebnissen kamen.

Für die Patientinnen, bei denen im Rahmen der vorliegenden Studie sowohl der Lagerungstest als auch der Angiotensin-Belastungstest durchgeführt wurde, liegen die Werte für den Ruheblutdruck in Linksseitenlage jeweils dreimal vor: vor und nach Umlagerung in Rückenlage, sowie nach Absetzen der Angiotensin-Infusion. Die Blutdruckdifferenzen zwischen Umlagerung von Linksseitenlage nach Rückenlage sind für alle Patientinnen gleich, ebenso der Blutdruck nach Absetzen der Angiotensin-Infusion, so daß bei diesen Patientinnen der Ruheblutdruck in Linksseitenlage als reproduzierbar gelten kann.

Es bleibt die Frage offen, ob die Versuchsanordnung bei PHELAN et al. (1977)[72] und ROBRECHT et al. (1979)[86] für alle Patientinnen gleich war. Beispielsweise fordern DIECKMANN et al. (1938)[32] (cold pressor test) und auch MacGILLIVRAY und Mitarbeiter (1969)[63] für Blutdruckmessungen in der Schwangerschaft, daß die Blutdruckmessungen immer von der gleichen Person durchgeführt werden, um unnötige Belastungen für die Schwangere, die den Blutdruck beeinflussen könnten, fernzuhalten. Ebensowenig einheitlich wie die Versuchsanordnung scheint das Kollektiv bei PHELAN et al. (1977)[72] und ROBRECHT et al. (1979)[86] zu sein: Offensichtlich wurden auch solche Schwangere in diesen Studien berücksichtigt, die nach unseren Auswahlkriterien bereits als Risikoschwangere eingestuft worden wären. Auch bei Schwangeren mit bisher nicht

worden wären. Auch bei Schwangeren mit bisher nicht erkannter essentieller Hypertonie z.B. liegen die Blutdruckwerte im zweiten Trimenon im Normbereich.

5.3.3. Der Angiotensin-Belastungstest

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung an 112 Frauen hat der Angiotensin-Belastungstest die höchste Aussagekraft.

Legt man die Einteilung von GANT et al. der Patientinnen mit unauffälligem oder auffälligem Testergebnis bei 8 ng/kg.min zugrunde, so ergibt sich zwar eine geringe Rate an falsch positiven Testergebnissen, aber ein großer Teil der Gestosen würde nicht mit erfaßt. Zieht man die Grenze bei 10 ng/kg.min, wird nicht nur ein wesentlich größerer Teil der Gestosen (16 von 17), sondern auch der Frühgeburten bzw. drohenden Frühgeburten (6 von 8) mit erfaßt, wenn auch die Anzahl der falsch positiven Ergebnisse - 10 von 32 Patientinnen mit auffälligem Testergebn. hatten einen normalen Schwangerschaftsverlauf - steigt.

Es ergab keine wesentlichen Vorteile, die Pressordosis auf die Körperoberfläche zu beziehen, d.h. die auf das Körpergewicht bezogene Einteilung (Maßeinheit ng/kg) trennte die (sicher) unauffälligen noch etwas besser von den auffälligen Patientinnen ab.

Zudem konnte auch hier eine erstaunlich hohe Rate der Patientinnen mit drohender oder eingetretener Frühgeburt mit erfaßt werden.

Ebenso wie bei dem Kollektiv von MORRIS et al. (1978)[67] waren auch bei den hier getesteten Frauen Versuchspersonen ohne definierte Pressor-Antwort, wenn auch die maximal von MORRIS und Mitarbeitern applizierte Testdosis von 15 ng/kg.min noch unter dem von uns für die unauffälligen Testergebnisse ermittelten Mittelwert von 16 ng/kg.min liegt.

Die von MORRIS et al. ermittelten, von GANT et al. (1973)[41] stark abweichenden Ergebnisse kamen durch die Methode der Blutdruckmessung, verbunden mit der Art der Auswertung, zustande. Wie bereits ABDUL-KARIM & ASSALI (1961)[1] festgestellt hatten, erreicht bei intravenöser Applikation von Angiotensin die Blutdruckreaktion nach 2-3 min ihr Maximum. Bei einer kontinuierlichen Blutdruckmessung wird so die Pressordosis, die den diastolischen Blutdruck um 20 mm Hg ansteigen läßt, wesentlich früher erreicht als bei der von GANT beschriebenen Messung 5 min nach Applikation der nächst höheren Dosis Angiotensin. Die Ergebnisse von MORRIS und Mitarbeiter sind demnach mit denen von GANT et al. wegen der voneinander abweichenden Versuchsanordnungen nicht vergleichbar.

Während der Lagerungstest in jeder Praxis durchführbar ist, trifft dies für den Angiotensin-Belastungstest in der hier vorliegenden Form nicht zu, da man zu seiner Durchführung zumindest eine Infusionspumpe benötigt, die das Einstellen einer bestimmten Tropfenzahl erlaubt.

Aus der vorliegenden Studie hat sich ergeben, daß das Ergebnis des Angiotensin-Belastungstests, in dem schrittweise in steigender Dosis Angiotensin infundiert wurde, auch durch einmalige Injektion der Pressordosis erreicht werden kann. Es wäre denkbar, daß man durch eine einmalige

Gabe von 10 ng/kg Angiotensin als Bolusinjektion eine bessere Differenzierung des Risikokollektivs vom Normalkollektiv erreichen könnte, als dies mit dem Lagerungstest allein der Fall wäre.

Das damit ermittelte kleine Patientengut mit erhöhtem Gestose- oder Frühgeburtsrisiko könnte dann weiter mit allen herkömmlichen Methoden der Schwangerschaftsüberwachung engmaschig kontrolliert werden, um rechtzeitig eine Hospitalisierung der Schwangeren durchführen zu können.

5.3.4. Clearance-Bestimmungen

Die Meinungen der Autoren, die sich mit der Bestimmung der GFR und des RPF befaßt haben, divergiert bereits bei der Frage, in welchem Maß beide Meßgrößen in der Schwangerschaft ansteigen. Wie z.B. FRIEDBERG (1961)[39] bemerkt, steigt die GFR bei einigen Schwangeren erheblich an und bleibt bei anderen im Normalbereich. Diese große Streubreite der Clearance-Werte liegt auch bei Patientinnen mit bereits eingetretener Gestose vor; daraus zieht BERMAN (1974)[8] den Schluß, daß bereits normale Kreatinin-Clearance-Werte in der Schwangerschaft Hinweise auf Funktionsstörungen der Niere geben könnten.

Ansatzpunkt der vorliegenden Studie war die Frage, ob sich zwischen der 28. und 32. Schwangerschaftswoche ein unter-

schiedliches Verhalten der Clearance-Werte bei solchen Patientinnen zeigt, bei denen sich im weiteren Schwangerschaftsverlauf eine Gestose entwickelt.

Im vorliegenden Kollektiv fiel vor allem die hohe Standardabweichung (S = 42,64) bei der Bestimmung der Clearance des endogenen Kreatinins auf. Der Mittelwert war deutlich erhöht im Vergleich zu Nichtschwangeren - 151,59 $ml/m^2 \cdot min$ -. Die Frauen mit späterer Gestose hatten weder Werte im pathologischen Bereich, noch lagen die Werte eindeutig niedriger als bei Frauen mit normalem Schwangerschaftsverlauf. Die Patientinnen mit später eintretender Gestose hatten alle eine GFR im mittleren Normbereich, so daß die GFR weder vorzeitig supprimiert noch aktiviert erscheint. Eine Diskriminierung von Patientinnen mit später eintretender Gestose und dem Normalkollektiv läßt sich durch die Bestimmung der Clearance des endogenen Kreatinins in der 28. bis 32. Schwangerschaftswoche nicht erreichen. Sie erscheint daher nicht geeignet, eine drohende Gestose vorauszusagen.

Bei einigen Patientinnen wurden mehrere Bestimmungen der Clearance des endogenen Kreatinins durchgeführt und zwar je zwei bis drei Bestimmungen zwischen der 28. und 37. Schwangerschaftswoche, ausgehend von der Überlegung, daß nicht die absoluten, sondern die relativen Werte - d.h. eine abfallende, gleichbleibende oder ansteigende Tendenz der Werte - eine Aussage über eine später eintretende Gestose zuläßt. Bei den 30 Patientinnen mit Mehrfachbestimmungen fand sich in sieben Fällen ein Anstieg, in 14 Fällen ein Abfall und in einem Fall zwei identische Werte in verschiedenen Schwangerschaftswochen. Bei einer Patientin ergab sich zunächst ein Anstieg und dann ein Abfall der Werte, bei sechs Patientinnen zunächst ein Abfall und dann ein Anstieg der Werte.

Eine einheitliche Tendenz der Clearance des endogenen Kreatinins ergab sich nicht, d.h. die Bewegung der Werte

zwischen der 28. und 37. Schwangerschaftswoche ließ sich nicht in einer für das gesamte Kollektiv von 30 Frauen gültigen Aussage zusammenfassen.

Auch hier ergab sich keinerlei Beziehung zwischen dem Verhalten der Werte der Clearance des endogenen Kreatinins und dem weiteren Schwangerschaftsverlauf.

5.3.5. Harnsäure im Serum

Unabhängig von der jeweiligen Fragestellung haben alle Autoren, die sich mit der Problematik der Gestosediagnostik durch Bestimmung der Harnsäure im Serum befaßten, festgestellt, daß die Höhe des Harnsäurespiegels im Serum der Schwangeren erst nach Auftreten der ersten Gestosesymptome differentialdiagnostische Relevanz erhält. Demnach liegt den Arbeiten der Voruntersucher ein anderer Begriff der 'Früherkennung' zugrunde, als der vorliegenden Arbeit.

Wenn auch RIEDEL (1978)[84] in seiner Studie Harnsäure-Bestimmungen im Serum vom frühesten Zeitpunkt der Schwangerschaft an durchführt, so kann es sich bei seinen Patientinnen nicht um Fälle von 'echten' Spätgestosen im engeren Sinne handeln, da sich Gestose- und Normalkollektiv schon zu so einem frühen Zeitpunkt wie der 16. Schwangerschaftswoche in einigen Parametern unterscheiden. Trotz seiner engmaschigen Kontrollen spricht er nur von einer Bedeutung der Harnsäure-Diagnostik nach Auftreten von Hypertonie in der Schwangerschaft.

Bedingt durch die vielfältigen und zum Teil verwirrenden Angaben über das Verhalten der Harnsäure im Serum in der Schwangerschaft und die daraus resultierende Schwierigkeit

in der Eingrenzung der Norm mußte in der vorliegenden Studie zunächst Wert auf die Festsetzung eines Mittelwertes für die Harnsäure im Serum Schwangerer gelegt werden. Der Mittelwert lag mit 3,7 mg/dl etwas niedriger als der Mittelwert (4 mg/dl) für nichtschwangere Frauen. Wie aus Abb. 10, S.66 ersichtlich ist, lagen die Patientinnen mit Gestose oder Frühgeburten bzw. drohenden Frühgeburten deutlich innerhalb des Normalbereichs. Keine Patientin hatte einen eindeutig pathologischen Harnsäure-Wert. Somit ließ sich in keiner Weise eine Trennung von Patientinnen mit normalem und solche mit später pathologischem Schwangerschaftsverlauf rechtfertigen.

Die Bestimmung der Harnsäure im Serum bei Schwangeren zwischen der 28. und 32. Schwangerschaftswoche, die bis zu diesem Zeitpunkt einen unauffälligen Schwangerschaftsverlauf zeigten, ist also nicht geeignet, schon zu Beginn des letzten Schwangerschaftsdrittels ein erhöhtes Gestose- oder Frühgeburtsrisiko vorauszusagen.

Wie bei den Bestimmungen der Clearance des endogenen Kreatinins wurden auch hier bei 30 Patientinnen zusätzlich zu der Bestimmung zwischen der 28. und 32. Schwangerschaftswoche die Harnsäure im Serum später noch ein- bis zweimal untersucht. Auch hier ergab sich kein Zusammenhang zwischen an- oder absteigender Tendenz des Harnsäure-Wertes und dem weiteren Schwangerschaftsverlauf.

5.3.6. Plasma-Renin-Aktivität (PRA)

In der umfangreichen Literatur über das Renin-Angiotensin-System werden stark widersprüchliche Theorien aufgestellt und nicht weniger divergierende Untersuchungsbefunde berichtet.

GORDON et al. (1969)[44], die eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems vor Eintreten der Gestose-Symptomatik und eine Suppression des Systems nach Manifestation der Erkrankung postulierten, äußerten sich nicht über die zeitlichen Dimensionen der Veränderung der Meßwerte. SYMONDS et al. (1975)[96] stellten zwar eine Korrelation zwischen Renin und Angiotensin einerseits und dem diastolischen Blutdruck andererseits fest, betrachteten jedoch das System als ganzes und treffen keine Feststellung über die einzelnen Parameter isoliert.

In der vorliegenden Studie, die nur 14 Fälle umfaßt und daher keinen Anspruch auf statistisch relevante Aussagen erheben kann, wies keine Patientin zum Zeitpunkt der Untersuchung Gestose-Symptome auf. Die beiden Patientinnen, die später eine Gestose bekamen, hatten eine niedrige Plasma-Renin-Aktivität: eine PRA war im Bereich $\bar{x}$ - 1 S und eine weit niedriger. Gleichzeitig wiesen diese beiden Patientinnen Aldosteron-Werte unter 100 pg/ml (59 bzw. 50 pg/ml) auf; der Angiotensin-Belastungstest war mit einer Pressordosis von 7,9 bzw. 7,8 ng/kg·min bei beiden deutlich positiv. Diese Befunde lassen sich als Hinweis auf eine Suppression des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems vor Einsetzen der Gestose-Symptomatik deuten. Da die Untersuchungen von GORDON und Mitarbeiter zu einem früheren Zeitpunkt der Schwangerschaft als zwischen der 28. und 32. Schwangerschaftswoche durchgeführt wurden, und Untersucher wie HELMER & JUDSON (1967)[50], BROWN et al. (1966)[15], TALLEDO et al. (1968)[99] eine Suppression des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei Gestose festgestellt haben, kann

nur eine engmaschige Längsschnittuntersuchung an einem größeren Kollektiv klären, welche Veränderungen im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System den frühesten Hinweis auf eine drohende Gestose geben.

So bedeutend wie die Klärung dieser Frage für die Ätiologie der Gestose erscheint, so wenig praktikabel sind die aufwendigen und empfindlichen Bestimmungen der Plasma-Renin-Aktivität in der Praxis.

Bereits geringe Fehler führten zur Unbrauchbarkeit der Ergebnisse.

Daher kann die Messung der Plasma-Renin-Aktivität, selbst wenn sie sich als empfindlicher Indikator für eine später eintretende Gestose herausstellen sollte, nie die praktische Bedeutung erlangen wie z.B. der Lagerungstest oder auch eine modifizierte Form des Angiotensin-Belastungstests.

5.3.7. Aldosteron

Ähnlich wie im Falle der Plasma-Renin-Aktivität gehen auch bezüglich der Plasma-Aldosteron-Konzentration bei normaler und pathologischer Schwangerschaft die Meinungen der Voruntersucher auseinander. Während z.B. STARK (1966)[95] von einer Stimulierung des Aldosterons bei Gestose spricht, berichten WEINBERGER et al. (1976)[108] von im Vergleich zur normalen Schwangerschaft erniedrigten Plasma-Aldosteron-Werten bei Frauen mit Gestose im letzten Trimenon.

Die vorliegende Studie kann keine der beiden extremen Theorien eindeutig bestätigen oder widerlegen. Zum Zeitpunkt der Aldosteron-Bestimmung, zwischen der 28. und 32.

Schwangerschaftswoche, konnte bei Frauen ohne vorhergehende Gestose-Symptomatik keine statistisch signifikante Diskriminierung der Aldosteron-Werte zwischen normaler und später pathologischer Schwangerschaft beobachtet werden. Es zeigte sich allerdings, daß bei sechs von sieben Frauen mit später eintretender Gestose der Plasma-Aldosteron-Spiegel unter 75 pg/ml oder über 440 pg/ml lag. Dagegen lagen nur sechs von 35 Frauen mit unauffälliger Schwangerschaft in diesem Bereich. Diese Ergebnisse könnten für die Annahme sprechen, daß zunächst der Plasma-Aldosteron-Spiegel bei Frauen mit beginnender Gestose ansteigt - möglicherweise nur für kurze Zeit - und dann stark absinkt. Zur Frühdiagnostik der Frühgeburtsbestrebungen geben die vorliegenden Ergebnisse keine Anhaltspunkte.

Eine Korrelation des Plasma-Aldosteron-Spiegels und des Angiotensin-Belastungstests ergab sich bezogen auf das Gesamtkollektiv nicht. Es fiel jedoch auf, daß bei einem Angiotensin-Belastungstest unter 10 ng/kg·min und einem gleichzeitig niedrigeren Aldosteron-Spiegel unter 100 pg/ml sechs von sieben Schwangerschaften pathologisch waren (fünf Gestosen, eine drohende Frühgeburt).

Die Patientin mit später eintretende Gestose, die einen Plasma-Aldosteron-Spiegel über 440 pg/ml aufwies, zeigte auch eine erhöhte Gefäßansprechbarkeit auf Angiotensin, nämlich einen Wert unter 10 ng/kg·min. Daraus könnte der vorsichtige Schluß gewagt werden, daß die erhöhte Gefäßansprechbarkeit auf Angiotensin der Suppression des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems vorausgeht.

Hinsichtlich der Brauchbarkeit der Bestimmung der Plasma-Aldosteron-Konzentration zur Gestose-Frühdiagnostik würde sich ergeben, daß ein Extremwert - unter 75 pg/ml oder über 440 pg/ml - gestützt durch einen auffälligen Wert im Angiotensin-Belastungstest mit ziemlicher Treffsicherheit eine Gestose vorhersagen läßt, während umgekehrt von acht Patientinnen mit einem Angiotensin-Belastungstest

unter 10 ng/kg.min und Werten für Plasma-Aldosteron über 75 pg/ml und unter 440 pg/ml sechs im weiteren Verlauf der Schwangerschaft unauffällig blieben, nur eine Patientin eine Gestose bekam und eine Frühgeburtsbestrebungen aufwies. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, daß sich durch die Bestimmung des Plasma-Aldosteron-Spiegels die Treffsicherheit des Angiotensin-Belastungstests insofern erhöht, als eine Reihe "falsch positiver" Untersuchungsergebnisse durch Bestimmung der Plasma-Aldosteron-Konzentration richtiggestellt werden kann.

5.3.8. Sexualhormone

In der vorliegenden Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen dem Progesteron-Spiegel im Plasma und dem weiteren Schwangerschaftsverlauf festgestellt werden. Diese Beobachtung stimmt überein mit der von LINDBERG et al. (1974)[62], die feststellten, daß die Progesteron-Werte im mütterlichen Plasma wenig Bedeutung für die Prognose des weiteren Schwangerschaftsverlaufs haben. TALLEDO et al. (1968)[99] behaupten, daß der in der Schwangerschaft zu beobachtende hohe Progesteron-Spiegel einen Schutz der Schwangeren gegen Hypertension bildet. Die demzufolge bei Gestose-Patientinnen zu erwartende erniedrigte Progesteron-Konzentration im Plasma zeigte sich in dem von uns gewählten Beobachtungszeitraum nicht. Es scheint also bei Patientinnen mit später eintretender Gestose zwischen der 28. und 32. Schwangerschaftswoche noch kein Abfall der plazentaren Progesteron-Produktion vorzuliegen.

Auch der Östradiol-Spiegel zeigte im eigenen Patientengut keine Unterschiede zwischen normaler und später pathologisc Schwangerschaft.

Um die widersprüchlichen Aussagen über das Verhalten der plazentaren Sexualhormone im Verlauf von normaler und patho logischer Schwangerschaft weiter abzuklären, wären systema- tische längsschnittartige Bestimmungen der Serumkonzentrati von Progesteron und Östrogenen wünschenswert.

Durch die vorliegenden Ergebnisse wird offenkundig, daß eine Früherkennung der Gestose durch Bestimmung der Sexual- hormone Östradiol und Progesteron zwischen der 28. und 32. Schwangerschaftswoche nicht möglich ist.

5.3.9. Sonstige Versuche zur Früherkennung der Gestose

Beim vorliegenden Kollektiv wurde weder die Desoxycytidylat-Desaminase (dCMP) im Serum noch die Faktor-VIII-Depression bestimmt.

Da das Risikokollektiv von REDMAN et al. (1977)[83], bei dem die Desoxycytidylat-Desaminase gemessen wurde, mit dem Kollektiv der vorliegenden Studie nicht vergleichbar ist, ist ein näheres Eingehen auf diesen Parameter hier nicht möglich.

Die Faktor-VIII-Depression wurde von REDMAN et al. (1977)[82] nach Einsetzen der ersten klinischen Anzeichen für eine Gestose bestimmt; die dabei gewonnenen diagnostischen Ein- sichten wurden mit der Aussagekraft der Harnsäure verglichen REDMAN et al. kamen zu dem Ergebnis, daß durch die Faktor-VI

Depression früher und zuverlässiger eine Aussage über den zu erwartenden Schweregrad der Gestose gemacht werden kann als durch die Harnsäure.

Eine Überprüfung der Frage, ob die Faktor-VIII-Depression auch schon vor Auftreten der Gestose-Symptome eine Früherkennung der Gestose ermöglicht, sollte angestrebt werden.

Es wäre denkbar, daß die blande, disseminierte intravaskuläre Mikrokoagulation, die als Ursache für die Reduktion des zirkulierenden Gerinnungspotentials (gemessen als Faktor-VIII-Depression) angesehen wird, Einfluß auf die Gefäßansprechbarkeit auf Angiotensin hat. Möglicherweise liegt hierin ein neuer Gesichtspunkt der ätiologischen Fragestellung.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 112 Schwangeren zwischen der 28. und 32. Schwangerschaftswoche wurden Untersuchungen zur Früherkennung der Gestose durchgeführt.

Als Bezugspunkt galt der bei allen 112 Frauen durchgeführte Angiotensin-Belastungstest. Die Grenze zwischen auffälligem und unauffälligem Testverhalten wurde bei 10 ng/kg·min festgelegt. 16 von 17 Frauen (94 %) mit späterer Gestose und sechs von acht Frauen mit Frühgeburten bzw. Frühgeburtsbestrebungen lagen unterhalb dieser Grenze. Zehn von 32 Schwangeren mit einem Angiotensin-Belastungstest unter 10 ng/kg.min (= 31 %) hatten einen unauffälligen weiteren Schwangerschaftsverlauf, d.h. etwa ein Drittel der Ergebnisse war falsch positiv.

Die Berechnung der Ergebnisse des Angiotensin-Belastungstests bezogen auf die Körperoberfläche verbesserte die Vorhersagekraft des Tests nicht.

Der bei 59 Patientinnen durchgeführte Lagerungstest ergab, daß eine Erhöhung des diastolischen Blutdrucks bei Umlagerung von Linksseitenlage nach Rückenlage von weniger als 20 mm Hg ein wahrscheinliches Zeichen dafür ist, daß im späteren Schwangerschaftsverlauf keine Gestose eintritt. Auch bei drei Frauen mit späterer Frühgeburt zeigte sich ein auffälliges Testverhalten. Etwa die Hälfte der positiven Testergebnisse war falsch positiv. Bei Kombination von Lagerungstest und Angiotensin-Belastungstest (n = 50) zeigte sich, daß alle sieben Frauen, die später eine Gestose bekamen, sowohl einen auffälligen Lagerungstest als auch einen auffälligen Angiotensin-Belastungstest hatten. Bei sechs Patientinnen waren beide Tests falsch positiv. Zwei von drei Patientinnen mit drohender oder eingetretener Frühgeburt hatten in beiden Tests

auffällige Ergebnisse. Fünf Patientinnen mit auffälligem Angiotensin-Belastungstest allein und sechs Patientinnen mit auffälligem Lagerungstest bekamen keine Gestose.

Der bei allen 112 Frauen berechnete mittlere arterielle Druck war wesentlich niedriger als bei den Voruntersuchern. Eine Beziehung zum weiteren Schwangerschaftsverlauf ließ sich nicht feststellen. Die Mittelwerte der Gruppen mit normalem Schwangerschaftsverlauf, Gestose und Frühgeburtsbestrebungen bzw. Frühgeburten unterschieden sich nicht voneinander. Eine Beziehung des mittleren arteriellen Drucks zum Lagerungstest ergab sich nicht.

Der Mittelwert der Clearance des endogenen Kreatinins, das bei 54 Frauen bestimmt wurde, lag mit 151,2 $\pm$ 42,7 ml/min deutlich höher als der Mittelwert für Nichtschwangere. Ein Grund für die hohe Streubreite der Ergebnisse ließ sich nicht finden. Es ergab sich keine Beziehung zwischen der Clearance des endogenen Kreatinins und dem weiteren Schwangerschaftsverlauf. Bei 30 Frauen wurden Mehrfachbestimmungen im weiteren Schwangerschaftsverlauf durchgeführt, die jedoch keinen einheitlichen Anstieg oder Abfall der Werte erkennen ließen. Es läßt sich daher keine für alle 30 Frauen gültige Aussage über das Verhalten der Clearance des endogenen Kreatinins zwischen der 28. und 40. Schwangerschaftswoche machen.

Auch die bei 67 Schwangeren durchgeführte Bestimmung der Harnsäure-Konzentration im Serum (Mittelwert 3,7 mg/dl) führte zu keiner Unterscheidung zwischen Risikopatientinnen und solchen mit normalem Schwangerschaftsverlauf.

Die bei 14 Frauen bestimmte Plasma-Renin-Aktivität ließ niedrige Werte bei den zwei Frauen mit späterer Gestose erkennen. Da die beiden Frauen auch Aldosteron-Werte unter

75 pg/ml und einen auffälligen Angiotensin-Belastungstest hatten, ließe sich dieser Befund als Hinweis auf eine Suppression des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems vor Einsetzen der Gestose-Symptomatik deuten. Eine breitere Anwendung dieser Methode zur Früherkennung der Gestose scheidet jedoch wegen der schwierigen Durchführbarkeit der Plasma-Renin-Aktivitätsbestimmung aus.

Die bei 48 Patientinnen durchgeführte Bestimmung des Plasma-Aldosterons läßt für sich allein genommen keine Vorhersage über eine spätere Gestose zu. Es könnte sich jedoch daraus eine Möglichkeit zur Verminderung der falsch positiven Ergebnisse des Angiotensin-Belastungstests ergeben, da einerseits von sieben Frauen mit einem auffälligen Angiotensin-Belastungstest und einer Plasma-Aldosteron-Konzentration unter 100 pg/ml fünf eine Gestose und eine Frau eine Frühgeburt bekamen, andererseits von acht Frauen mit einer Pressordosis von weniger als 10 ng/kg·min und einer Plasma-Aldosteron-Konzentration zwischen 100 und 440 pg/ml sechs unauffällig blieben.

Die Bestimmung der Sexualhormone Östradiol (n = 42) und Progesteron (n = 43) ergab keine Vorhersage über den weiteren Schwangerschaftsverlauf.

Von allen durchgeführten Tests hatte der Angiotensin-Belastungstest die höchste Aussagekraft, kann jedoch in der hier beschriebenen Form nur in einem größeren Krankenhaus mit den entsprechenden Möglichkeiten durchgeführt werden. Die Entwicklung eines Bolustests ist deshalb anzustreben.

Der Lagerungstest, der leichter durchzuführen ist, weist eine hohe Rate an falsch positiven Testergebnissen auf, die jedoch durch die zusätzliche Durchführung des Angiotensin-Belastungstests bei Frauen mit auffälligem Testergebnis verringert werden könnte.

LITERATURVERZEICHNIS

1) ABDUL-KARIM, R., ASSALI, N.S.: Pressor response to angiotensin in pregnant and nonpregnant women. Amer. J. Obstet. Gynec. 82, 246-251 (1961).

2) ALVAREZ DE, R.R.: Glomerular filtration rates, renal plasma flow, and sodium and water excretion in pregnancy toxemia. Amer. J. Obstet. Gynec. 60, 1051-1066 (1950).

3) ALVAREZ DE, R.R.: Renal glomerulotubular mechanisms during normal pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 75, 931-944 (1958).

4) ASSALI, N.S., PRYSTOWSKY, H.: Studies on automatic blockade. I.Comparison between the effects of tetraethylammonium chloride (T.E.A.C.) and high selective spinal anaesthesia on blood pressure of normal and toxemic pregnancy. J. Clin. Invest. 29, 1354-1363 (1950).

5) ASSALI, N.S., VERGNON, J.M., TADA, Y., GARBER, S.T.: Studies on autonomic blockade. VI. The mechanisms regulating the hemodynamic changes in the pregnant woman and their relation to the hypertension of toxemia of pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 63, 978-989 (1952).

6) ASSALI, N.S.: Pathophysiology of gestation. Vol. II. Academic Press, New York, London, 1972.

7) BASTIAANSE, B.: Kidney and pregnancy. Gynaecologia 27, 12-22 (1949).

8) BERMAN, L.B.: The pregnant kidney. J. Amer. Med. Ass. 230, 111-112 (1974).

9) BONSNES, R.W., STANDER, H.S.: Inulin clearance during pregnancy. J. Clin. Invest. 25, 378 (1945). Zit. in: Chesley, L.C. (1950)[20].

10) BONSNES, R.W., LANGE, W.A.: Inulin clearance during pregnancy. Fed. Proc. 9, 154-160 (1950).

11) BRANDSTETTER, F., SCHÜLLER, E.: Clearanceuntersuchungen in der Gravidität. Karger, Basel, New York (1956).

12) BRIGGS, J.F., OERTING, H.: Prognostic value of the cold test in pregnancy. Minn. Med. 20, 382-386 (1937).

13) BROD, J., VICK, H.: Nephrologische Aspekte der Spätgestose. Z. Geburtsh. Perinat. 178, 69-83 (1974).

14) BROWN, J.J., DAVIES, D.L., DOAK, O.B., LEVER, A.F., ROBERTSON, J.I.S.: Plasma renin in normal pregnancy. Lancet II, 900 (1963).

15) BROWN, J.J., DAVIES, D.L., DOAK, P.B., LEVER, A.F., ROBERTSON, J.I.S., TRUST, P.: Plasma renin concentration in the hypertensive disease of pregnancy. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 73, 410-417 (1966).

16) BUCHT, H., WERKÖ, L.: Glomerular filtration rate and renal blood flow in hypertensive toxaemia of pregnancy. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 60, 157-164 (1953).

17) BUROW, B.N., FERRIS, T.F.: Medical complications during pregnancy. W.B. Saunders & Co., Philadelphia (1975).

18) BUTTERMANN, K.: Clearance-Untersuchungen in der normalen und pathologischen Schwangerschaft. Arch. Gynäk. 190, 448-492 (1958).

19) CHESLEY, L.C., WILLIAMS, L.O.: Renal glomerular and tubular function in relation to the hyperuricaemia of pre-eclampsia and eclampsia. Amer. J. Obstet. Gynec. 50, 367-375 (1945).

20) CHESLEY, L.C.: Simultaneous renal clearances of urea and uric acid in the differential diagnosis of the late toxemias. Amer. J. Obstet. Gynec. 59, 960-969 (1950).

21) CHESLEY, L.C.: Renal response of pregnant and nonpregnant women to isopressor doses of angiotensin II. Amer. J. Obstet. Gynec. 87, 410-412 (1963).

22) CHESLEY, L.C., WYNN, R.M., SILVERMAN, N.I.: Renal effects of angiotensin-II-infusions in normotensive pregnant and nonpregnant women. Circulat. Res. 13, 232 (1963).

23) CHESLEY, L.C., SLOAN, D.M.: The effect of posture on renal function in late pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 89, 754-759 (1964).

24) CHESLEY, L.C., SLOAN, D.M., WYNN, R.M.: Effects of posture and angiotensin II upon renal function in pregnant women. Amer. J. Obstet. Gynec. 90, 281-284 (1964).

25) CHESLEY, L.C.: Renal function in pregnancy. Bull. N.Y. Acad. Med. 41, 811-819 (1965).

26) CHESLEY, L.C., TALLEDO, E., BOHLER, S.C., ZUSPAN, F.P.: Vascular reactivity to angiotensin II and norepinephrine in pregnant and nonpregnant women. Amer. J. Obstet. Gynec. 91, 837-842 (1965).

27) CHESLEY, L.C.: Vascular reactivity in normal and toxem pregnancy. Clin. Obstet. Gynec. 9, 871-881 (1966)

28) CHINN, R.H., DÜSTERDIECK, G.: The response of blood pressure to infusion of angiotensin II. Relation plasma concentrations of renin and angiotensin II Clin. Sci. 42, 489-504 (1972).

28a) CORCORAN, A.C., PAGE, J.H.: Renal aspects of the late toxemia of pregnancy. Amer. J. Med. Sci. 201, 385 (1941).

29) CZARCZKES, W.J., ULLMAN, T.D., SADOWSKY, E.: Plasma ur acid levels, uric acid excretion, and response to probenecid in toxemia of pregnancy. J. Lab. Clin. Med. 51, 224-229 (1958).

30) DIECKMANN, W.J.: Renal function in the toxemias of pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 29, 472-488 (1935).

31) DIECKMANN, W.J., MICHEL, H.L.: Vascular-renal effects posterior pituitary extract administered during pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 33, 131-135 (1937).

32) DIECKMANN, W.J., MICHEL, H.L., WOODRUFF, P.W.: Cold pressor test in pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 36, 408-413 (1938).

33) DIECKMANN, W.G.: The toxemias of pregnancy. 2nd Ed., St. Louis, C.V. Mosby (1952).

34) DIGNAM, W.J., TITUS, P., ASSALI, N.S.: Renal function in human pregnancy. I. Changes in glomerular filtr tion rate and renal plasma flow. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 97, 512-514 (1958).

35) DILL, L.V., ISENHOUR, C.E., CADDEN, J.F., SCHAFFER, N.K.: Amer. J. Obstet. Gynec. 43, 32 (1942). Zit. in: De Alvarez (1950)[2].

36) DUNLOP, W.: Investigations into the influence of posture on renal plasma flow and glomerular filtration rate during late pregnancy. Brit. J. Obstet. Gynaec. 183, 17-23 (1976).

37) EVANS, T.N.: Endogenous creatinine clearance as a measure of renal function in normal and toxemic pregnancies. Amer. J. Obstet. Gynec. 70, 122-134 (1955).

38) ESKES, T.K.A., WEYER, A., KRAMER, N., VAN ELTEREN, Ph.: Arterial blood pressure and posture during pregnancy. Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol. 4, 87-94 (1974).

39) FRIEDBERG, F.: Die Nierenfunktion in der normalen Schwangerschaft und bei Schwangerschaftstoxikosen. Geburtsh. u. Frauenheilk. 21, 333-344 (1961).

40) FRIEDBERG, F.: Die physiologischen Veränderungen des mütterlichen Organismus während der Schwangerschaft. Gynäkologe 3, 46-55 (1970).

41) GANT, N.F., DALEY, G.L., CHAND, S., WHALLEY, P.J., MacDONALD, P.C.: A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. J. Clin. Invest. 52, 2682-2689 (1973).

42) GANT, N.F., CHAND, S., WORLEY, R.J., WHALLEY, P.J., CROSBY, K.D., MacDONALD, P.C.: A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension in pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 120, 1-7 (1974).

43) GOECKE, L., SCHWABE, G.: Vorschlag einer Stadieneinteilung der Gestose. Zbl. Gynäk. 87, 1439-1443 (1965

44) GORDON, R.D., PARSONS, S., SYMONDS, E.M.: A prospective study of plasma-renin activity in normal and toxemic pregnancy. Lancet I, 347-349 (1969).

45) GORDON, R.D., SYMONDS, E.M., WILMSHURST, E.G., PAWSEY, G. Plasma renin activity, plasma angiotensin and plasma and urinary electrolytes in normal and toxemic pregnancy, including a prospective study. Clin. Sci. Molec. Med. 45, 115-117 (1973).

46) GUSDON, J.P., ANDERSON, S.G., MAY, W.J.: A clinical evalu tion of the "roll-over-test" for pregnancy-induced hypertension. Amer. J. Obstet. Gynec. 127, 1-3 (1977

47) HAMACHER, M., NOLDEN, H.W., PATT, V., LEYENDECKER, G., NOCKE, W.: Ausscheidung von Oestrogenen, 5-ß-Pregnan 3-20 -diol, 5-ß-Pregnan-3 17 20 -triol und HCG im Urin in Fällen von normalem und pathologischem Schwangerschaftsverlauf im Vergleich zu den Konzentr tionen von Steroiden und HCG im Plasma. Arch. Gynäk. 214, 208-211 (1973).

48) HAYASHI, T.T.: Uric acid and endogenous creatinine clearan studies in normal pregnancy and toxemias of pregnancy Amer. J. Obstet. Gynec. 71, 859-872 (1956).

49) HAYASHI, T.T.: Uric acid and endogenous creatinine clearan after normal and toxemic pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 73, 923-925 (1957).

50) HELMER, O.M., JUDSON, W.E.: Influence of high renin substrate levels on renin-angiotensin-system in pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 99, 9-17 (1967).

51) HINES, E.A., BROWN, G.E.: Standard test for measuring the variability of blood pressure: its significance as an index of the prehypertensive state. Amer. Arch. intern. Med. 7, 209-213 (1933).

52) HOWARD, B.K., GOODSON, J.H., MENGERT, W.F.: Supine hypotensive syndrome in late pregnancy. Obstet. Gynec. 4, 371-377 (1953).

53) JOHNSTON, C.I., JOSE, A.D.: Reduced vascular response to angiotensin II in secondary aldosteronism. J. Clin. Invest. 42, 1411-1420 (1963).

54) KAPLAN, N.M., SILAH, J.G.: The angiotensin-infusion test. New Engl. J. Med. 271, 536-541 (1964).

55) KAPLAN, N.M., SILAH, J.G.: The effect of angiotensin II on the blood pressure in humans with hypertensive disease. J. Clin. Invest. 43, 659-669 (1964).

56) KARBHARI, D., HARRIGAN, J.T., LA MAGRA, R.: The supine hypertensive test as a predictor of incipient preeclampsia. Amer. J. Obstet. Gynec. 127, 620-622 (1977).

57) KARIHER, D.H., GEORGE, R.H.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 52, 245 (1943). Zit. in: De Alvarez (1950)[2].

58) KAULHAUSEN, H.: Klinik und Therapie der Gestose (Präeklampsie). Nieren- und Hochdruckkrankheiten (im Druck). 1979.

59) KERR, M.G.: The mechanical effects of the gravid uterus in late pregnancy. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 72, 513-529 (1965).

60) LANCET, M., FISHER, I.L.: The value of blood uric acid levels in toxemia of pregnancy. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 63, 116-119 (1956).

61) LEDOUX, F., GENEST, J., NOWACZYNSKI, W., KUCHEL, O., LEBEL, M.: Plasma progesterone and aldosterone in pregnancy. Canad. Med. Ass. J. 112, 943-947 (1975).

62) LINDBERG, B.S., NILSON, B.A., JOHANNSON, E.D.B.: Plasma progesterone levels in normal and abnormal pregnanc Acta Obstet. Gynec. Scand. 53, 329-335 (1974).

63) MacGILLIVRAY, J., RESE, G.A., BOWE, B.: Blood pressure survey in pregnancy. Clin. Sci. 37, 395-407 (1969).

64) MARSHALL, G.W., NEWMAN, R.L.: Roll-over test. Amer. J. Obstet. Gynec. 127, 623-625 (1977).

65) MASSON, G.M.: Plasma oestradiol in pre-eclampsia. Obstet Gynec. Survey 29, 106-108 (1974).

66) McFARLANE, C.N.: The evaluation of the serum uric acid level in pregnancy. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 70, 63-68 (1963).

67) MORRIS, J.A., O'GRADY, J.P., HAMILTON, C.J., DAVIDSON, E Vascular reactivity to angiotensin infusion during gestation. Amer. J. Obstet. Gynec. 130, 379-384 (19

68) NN: Progress in pre-eclampsia. Lancet I, 754-755 (1973).

69) OTTAVIANO, M., FEDI, A.: Il test del cambiamento de decu (roll-over-test) nella selezione delle gravidanze c rischio di preeclampsia. Pat. Clin. Ost. Gin. 6, 101-108 (1978).

70) PAGE, E.W., CHRISTIANSON, R.: The impact of mean arteria pressure in the middle trimester upon the outcome of pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 125, 740-746 (1976).

71) PECK, T.M.: A simple test for predicting pregnancy-induced hypertension. Obstet. Gynec. 50, 615-617 (1977).

72) PHELAN, J.P., EVERIDGE, G.J., WILDER, T.L., NEWMAN, C.N.: Is the supine pressor test an adequate means of predicting acute hypertension in pregnancy? Amer. J. Obstet. Gynec. 128, 173-175 (1977).

73) PHELAN, J.P.: Enhanced prediction of pregnancy-induced hypertension by combining supine pressor test with mean arterial pressure of middle trimester. Amer. J. Obstet. Gynec. 129, 397-400 (1977).

74) PRABHAVATI. In: McFarlane (1963)[66].

75) PRITCHARD, J.A., BARNES, A.C., BRIGHT, R.H.: The effect of the supine position on renal function in the near-term pregnant woman. J. Clin. Invest. 34, 777-781 (1955).

76) QUILLIGAN, E.J., TYLER, C.: Postural effects on the cardiovascular status in pregnancy: a comparison of the lateral and supine postures. Amer. J. Obstet. Gynec. 78, 465-471 (1959).

77) RAAB, W., HUMPHRAP, R.J., MAKONS, N., DE GRANDQUEL, R., GIGEE, R.N.: Pressor effects of epinephrine, norepinephrine and disoxycorticosterone acetate (DCA) weakened by sodium withdrawal. Circulation 6, 373-377 (1952).

78) RAAB, W., SCHROEDER, G., WAGNER, R., GIGEE, W.: Vascular reactivity and electrolytes in normal and toxemic pregnancy. Pathogenic considerations and a diagnostic pre-toxemia test. J. Clin. Endocr. Metab. 16, 1136-1216 (1956).

79) RAAB, W., BURLINGTON, V.: Prognostic pretoxemia test in pregnancy. Exaggerated pressor response to norepinephrine. Amer. J. Obstet. Gynec. 74, 1048-1053 (1957).

80) RANDALL, L.M., MURRAY, G.E., MUSSEY, R.D.: "Cold test" in pregnancy: A preliminary report of its use in prenatal care. Amer. J. Obstet. Gynec. 29, 57-63 (1935).

81) REDMAN, C.W.G., BEILIN, L.J., BONNAR, J., WILKINSON, R.H Plasma-urate measurement in predicting fetal death i hypertensive pregnancy. Lancet II, 1370-1373 (1976)

82) REDMAN, C.W.G., DENSON, K.W.E., BEILIN, L.J., BOLDTON, F.G., STIRRAT, G.M.: Factor-VIII-consumption in pre-eclampsia. Lancet II, 1249-1252 (1977).

83) REDMAN, C.W.G., WILLIAMS, G.F., JONES, D.D., WILKINSON, R Plasma urate and serum deoxycytidylate deaminase measurements for the early diagnosis of pre-eclampsi Brit. J. Obstet. Gynaec. 84, 904-908 (1977).

84) RIEDEL, H., EISENBACH, G.-M., HENKEL, E., WITZEL, B., HAECKEL, R.: Klinische Bedeutung der Hyperurikämie zur Prognose der EPH-Gestose. Fortschr. Med. 96, 58-62 (1978).

84a) RIPPMANN, E.T.: EPH-Gestose. Richtlinien zur Diagnose, Prophylaxe und Therapie. Fortschr. Med. 94, 1451 (19

85) ROBERTSON, J.I.S., WEIR, R.J., DÜSTERDIECK, G.O.: Renin, angiotensin and aldosterone in human pregnancy and the menstrual cycle. Scot. Med. J. 16, 183-196 (1971).

86) ROBRECHT, D., SCHRIEVER, M., RASENACK, R., STEINER, H: Der Roll-over-test und der MAP-2-Wert als Screening Methode in der Hypertonie-bedrohten Schwangerschaft. Vortrag am 11.6.1979, Dt. Kongreß für Perinatale Medizin (Berlin).

87) SCHAFFER, N.K., DILL, L.V., CADDEN, J.F.: Uric acid clearance in normal pregnancy and pre-eclampsia. J. Clin. Invest. 22, 201-205 (1943).

88) SCHMIDT, A.-W., ROSENTHAL, J.: Die Plasmareninaktivität in der Schwangerschaft. Arch. Gynäk. 210, 39-68 (1971).

89) SCHWARZ, R., RETZKE, K.: Cardiovascular response to infusions of angiotensin II in pregnant woman. Obstet. Gynec. 38, 714-718 (1971).

90) SEITCHIK, J.: Observation on the renal tubular reabsorption of uric acid. Amer. J. Obstet. Gynec. 65, 981-985 (1953).

91) SIMS, E.A.H., KRANTZ, K.E.: Serial studies of renal function during pregnancy and the puerperium in normal women. J. Clin. Invest. 37, 1764-1774 (1958).

92) SIMS, E.A.H.: Renal function in normal pregnancy. Clin. Obstet. Gynec. 11, 461-472 (1968).

93) SKINNER, S.L., LUMBERS, E.R., SYMONDS, E.M.: Analysis of changes in the renin-angiotensin-system during pregnancy. Clin. Sci. 42, 479-488 (1972).

94) STANDER, H.J., CADDEN, J.F.: Blood chemistry in pre-eclampsia and aclampsia. Amer. J. Obstet. Gynec. 28, 856-861 (1934).

95) STARK, G.: Die Konzentration des Aldosterons im Urin und Plasma in der normalen und pathologischen Gravidität. Arch. Gynäk. 204, 254-262 (1966).

96) SYMONDS, E.M., PIPKIN, F.B., CRAVEN, D.J.: Changes in the renin-angiotensin system in primigravidae with hypertensive disease of pregnancy. Brit. J. Obstet. Gynaec. 82, 643-650 (1975).

97) SYMONDS, E.M., PIPKIN, F.B., CRAVEN, D.J.: Changes in the renin-angiotensin system in normotensive and hypertensive women during pregnancy and parturition. Isr. J. Med. Sci. 12, 495-499 (1976).

98) TALLEDO, O.E., RHODES, K., LIVINGSTON, E.: Renin-angiotensin system in normal and toxemic pregnancies. I. Angiotensin infusion test. Amer. J. Obstet. Gynec. 96, 141-143 (1966).

99) TALLEDO, O.E., CHESLEY, L.C., ZUSPAN, F.P.: Renin-angiotensin system in normal and toxemic pregnancies. III. Differential sensitivity to angiotensin II and norepinephrine in toxemia of pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 100, 218-221 (1968).

100) TAPIA, H.R., JOHNSON, L.E., STRONS, C.G.: Renin-angiotensin system in normal and hypertensive disease of pregnancy. Lancet II, 847-850 (1972).

101) THOMPSON, D.S., MUELLER-HEUBACH, E.: Use of supine pressor test to prevent gestational hypertension in primigravid women. Amer. J. Obstet. Gynec. 131, 661-664 (1978).

102) TROWER, R., WALTERS, W.A.W.: Brachial arterial blood pressure in the lateral recumbent position during pregnancy. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaec. 8, 146-151 (1968).

103) TULCHINSKY, D., HOBEL, D.J., YEAGER, E., MARSHALL, J.R.: Plasma estradiol, estriol and progesterone in human pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 113, 1095-1100 (1972).

104) TULCHINSKY, D., OKADA, D.: Hormones in human pregnancy. IV. Plasma progesterone. Amer. J. Obstet. Gynec. 121, 293-299 (1975).

105) WATANABE, M., MOEKER, C.J., GRAY, M.J., SIMS, E.A.H., SOLOMON, S.: Aldosterone secretion rates in abnormal pregnancy. J. Clin. Endocr. Metab. 25, 1665-1670 (1965).

106) WEINBERGER, M.H., RAMSDELL, J.W., ROSNER, D.R., GEDDES, J.J.L.: Effects of chlorothiazide and sodium on vasular responsiveness to angiotensin II. Amer. J. Physiol. 223, 1049-1052 (1972).

107) WEINBERGER, M.H., PETOSEN, L.P., HERR, M.J.: The effect of supine and lateral recumbency on plasma renin activity during pregnancy. J. Clin. Endocr. Metab. 36, 991-994 (1973).

108) WEINBERGER, M.H., KRAMER, N.J., PETERSEN, L.P., CLEARY, R.E., YOUNG, P.L.M.: Sequential changes in the renin-angiotensin-aldosterone system and plasma progesterone concentration in normal and abnormal pregnancy. In: M.D. Lindheimer et al., Hypertension in pregnancy. An invitational symposium. J. Reprod. Med. 15, 171-172 (1976).

109) WEINBERGER, M.H., KRAMER, N.J., GRIM, C.E., PETERSEN, L.P.: The effect of posture and saline loading on plasma renin activity and aldosterone concentration in pregnant, non-pregnant and estrogen-treated women. J. Clin. Endocr. Metab. 44, 69-77 (1977).

110) WEIR, R.J., PAINTIN, D.B., ROBERTSON, J.I.S.: Renin, angiotensin and aldosterone relationships in normal pregnancy. Proc. R. Soc. Med. 63, 1101 (1970).

111) WEIR, R.J., BROWN, J.J., FRASER, R., KRASZEWSKI, A., LEVER, A.F., McILWAINE, G.M., MORTON, J.J., ROBERTS J.I.S., TREE, M.: Plasma renin, renin substrate, angiotensin II, and aldosterone in hypertensive disease of pregnancy. Lancet I, 291-294 (1973).

112) WEIR, R.J., DOIG, A., FRASER, R., MORTON, J.J., PARBOOSI J., ROBERTSON, J.I.S., WILSON, A.: Studies of the renin-angiotensin-aldosterone system, cortisol, DOC and ADH in normal and hypertensive pregnancy. In: M.D. Lindheimer et al., Hypertension in Pregnancy. An invitational symposium. J. Reprod. Med. 15, 251-261 (1976).

113) WELSH, C.A., WELLEN, J., TAYLOR, H.C.: The filtration ra effective renal blood flow, tubular excretory mass and phenolred clearance in normal pregnancy. J. Cli Invest. 21, 57-61 (1942).

114) WRIGHT, L.: Postural hypotension in late pregnancy. Brit Med. J. I, 760-762 (1962).

115) ZIELINSKI, T.: Ginek. Polska 25, 97 (1954). Zit. in: McFarlane (1967)[66].

LEBENSLAUF

Am 5.5.1948 wurde ich, Gabriele Roswitha Katharina Limmer-Günther geb. Limmer, als Tochter des Wirtschaftsberaters Dr. Hans Limmer und seiner Ehefrau Johanna geb. Weber in Regensburg geboren. 1952 siedelte unsere Familie nach Bonn um, wo ich von 1954-1958 die katholische Volksschule St. Elisabeth besuchte. Meine Gymnasialzeit verbrachte ich im neusprachlichen Gymnasium St. Adelheid in Beuel-Pützchen; dort legte ich im November 1966 die Reifeprüfung ab.

1966-1970 studierte ich Anglistik und Romanistik an den Universitäten Bonn und Mainz und bestand 1971 das 1. Staatsexamen für das Lehramt am Gymnasium. Meine Referendarzeit leistete ich von 1972-1973 ab. 1973-1974, nach Bestehen des 2. Staatsexamens für das Lehramt am Gymnasium, unterrichtete ich als Studienrätin z.A. am Gymnasium in Niederkassel-Lülsdorf.

1972-1978 studierte ich Humanmedizin an der Universität Bonn und beendete das Studium am 30. Oktober 1978 mit dem 3. Teil der Ärztlichen Prüfung.

Seit 1977 bin ich mit dem Kunsthändler Wolfgang Günther verheiratet und habe einen Sohn (geb. 1978).
Im November 1978 zogen wir nach Freiburg um. Ich arbeite seit August 1979 halbtags als Vertragsärztin im Versorgungsamt Freiburg.